T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

# KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISI ALAN TERM YENİDOĞAN BEBEKLERDE EŞLİK EDEN KONJENİTAL KALP HASTALIKLARININ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Hafsa Elif ÇOBANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Naci CEVİZ

ERZURUM 2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

# ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ DEĞERLENDİRME SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER | |
|---|---|
| **Adı, Soyadı** : Hafsa Elif ÇOBANOĞLU | **Sınav tarihi:** 09/ 05/ 2023 |
| **Anabilim Dalı** : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | |
| **Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Naci CEVİZ | |
| **Tezin Konusu** : Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alan Term Yenidoğan Bebeklerde Eşlik Eden Konjenital Kalp Hastalıklarının Sıklığının Araştırılması | |
| **Tezin Niteliği** : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi | |
| **Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı:** ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.) | |

## II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

## III. AÇIKLAMALAR

## IV. JÜRİ ÜYELERİ

| | Unvanı Adı Soyadı | Uzmanlık Dalı | Kurum Bilgisi | İmza |
|---|---|---|---|---|
| **Jüri Başkanı** | Prof. Dr. Zerrin ORBAK | Çocuk Endokrinoloji | Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi | |
| **Jüri Üyesi** | Prof. Dr. Naci CEVİZ | Çocuk Kardiyoloji | Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi | |
| **Jüri Üyesi** | Prof. Dr. Hüseyin TAN | Çocuk Nöroloji | Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi | |

# İÇİNDEKİLER

**İÇİNDEKİLER** ..... **i**
**TABLOLAR DİZİNİ** ..... **iii**
**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **iv**
**KISALTMALAR DİZİNİ** ..... **v**
**TEŞEKKÜR** ..... **vi**
**ÖZET** ..... **vii**
**ABSTRACT** ..... **ix**
**1. GİRİŞ** ..... **1**
**2. GENEL BİLGİLER** ..... **2**
2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları ..... 2
2.1.1. Tanım ..... 2
2.1.2. Epidemiyoloji ..... 2
2.1.3. Embriyoloji ..... 2
2.1.3.1. Kalbin Erken Dönem Morfogenezi ..... 2
2.1.3.2. Kardiyak Rotasyon ..... 3
2.1.3.3. Kardiyak Septasyon ..... 3
2.1.3.4. Arkus Aortanın Gelişimi ..... 4
2.1.3.5. Kardiyak Farklılaşma ..... 4
2.1.3.6. Fetal Dolaşım ..... 5
2.1.3. Konjenital Kalp Hastalıkları Sınıflandırılması ..... 6
2.1.4. Etiyoloji ..... 7
2.2. Konjenital Hipotiroidi ..... 8
2.2.1. Epidemiyoloji ..... 9
2.2.2. Etiyoloji ..... 9
2.2.2.1. Kalıcı Primer Hipotiroidi ..... 10
2.2.2.2. Geçici Hipotiroidi ..... 12
2.2.3. Konjenital Hipotiroidi Kliniği ..... 12
2.2.4. Konjenital Hipotiroidi Tanısı ..... 13
2.2.5. Konjenital Hipotiroidi Tedavi ve İzlemi ..... 15
**3. MATERYAL VE METOD** ..... **17**
**4. BULGULAR** ..... **20**

**5. TARTIŞMA ..... 25**
**6. ÇALIŞMADAKİ KISITLILIKLAR ..... 31**
**7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER ..... 32**
**KAYNAKLAR ..... 33**
**EKLER ..... 41**
EK-1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTA LİSTESİ ..... 41
EK-2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN KONTROL GRUBU LİSTESİ ..... 44

## TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** Konjenital hipotiroidi etiyolojisi .....9
**Tablo 2.** Konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalarda saptanan kardiyak patolojiler.....21
**Tablo 3.** TSH>5µIU/mL olup tedavi başlanmayan hastalarda saptanan kardiyak patolojiler.....22
**Tablo 4.** Kontrol grubunda saptanan kardiyak patolojiler.....23

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** Fetal (A) ve neonatal (B) dolaşımın şematik gösterimi.....6
**Şekil 2.** Konjenital Hipotiroidi Tarama Akış Şeması .....14
**Şekil 3.** Konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalarda saptanan kardiyak patolojiler .....21
**Şekil 4.** TSH>5µIU/mL tedavi başlanmayan hastalarda saptanan kardiyak patolojiler .....22
**Şekil 5.** Kontrol grubunda saptanan kardiyak patolojiler .....23

.

## KISALTMALAR DİZİNİ

**ASD** **:** Atriyal Septal Defekt

**AV SEPTUM** : Atrioventriküler Septum

**AVSD** **:** Atriyoventriküler Septal Defekt

**Ççsav** **:** Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül

**DUOX2** **:** Dual Oksidaz 2

**DUOXA2** **:** Dual Oksidaz Matürasyon Faktör

**EKO** **:** Ekokardiyografi

**ETM** **:** Ekstra Tiroid Malformasyon

**fT4** **:** Serbest T4

**KH** **:** Konjenital Hipotiroidizm

**KKH** **:** Konjenital Kalp Hastalığı

**PDA** **:** Patent Duktus Arteriozus

**PVR** **:** Pulmoner Vasküler Direnç

**SV** **:** Tek Ventrikül

**TG** **:** Tiroglobin

**TPO** **:** Tiroid Peroksidaz

**TRH** **:** Tirotropin Salgılattırıcı Hormon

**TSH** **:** Tiroid Uyarıcı Hormon

**VSD** **:** Ventriküler Septal Defekt

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecim ve tez çalışma dönemimde üzerimde çokça emeği olan, yol gösteren, eğitim sürecim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim değerli tez danışman hocam Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Naci CEVİZ'e,

Uzmanlık eğitim sürecimde her zaman desteği olan, yol göstericilik yapan, bilgi ve deneyimlerini aktaran Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Zerrin ORBAK a,

Eğitimim süresince bilgi birikimlerini esirgemeyen, her zaman yardım ve destekleri olan, yetişmemde büyük emekleri geçen Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı üyeleri olan değerli hocalarıma;

Tez çalışmamda vaka toplanmasında desteklerini esirgemeyen, özveriyle yardımcı olan Prof. Dr. Atilla ÇAYIR a ve Çocuk Endokrin Uzmanı Dr. Büşra DEMİR'e;

Çocuk kardioloji polikliniğinde hasta ve kontrol grubu takibinde desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Fuat LALOĞLU'na,

Asistanlık sürecimi birlikte keyifle geçirdiğim değerli asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca her zaman bana destek olan, her türlü zorluğu yenerken yanımda olan, sevincimi, üzüntümü paylaşan değerli anneme, değerli babama ve değerli kardeşlerime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hafsa Elif ÇOBANOĞLU

# ÖZET

## Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alan Term Yenidoğan Bebeklerde Eşlik Eden Konjenital Kalp Hastalıklarının Sıklığının Araştırılması

**Amaç:** Konjenital hipotiroidi bazı genetik sendromlarla ve malformasyonlarla ilişkilidir. En sık görülen anomalilerin kardiyak anomaliler olduğu bildirilmiştir. Bu tez çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan term yenidoğanlara ekokardiyografi yapılarak patent duktus arteriozus ve diğer Konjenital Kalp Hastalıklarının (KKH'nın) sıklığının araştırılması, duktusu açık olanlarda duktusun kapanma zamanının belirlenmesi ve bu bulguların benzer postnatal yaştaki yenidoğanlarla karşılaştırılması amaçladık.

**Yöntem:** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Yenidoğan poliklinikleri ve Erzurum Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniklerine yenidoğan topuk kanı tarama testlerinde Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) yüksekliği nedeniyle gönderilmiş veya topuk kanı testinden bağımsız olarak TSH değeri venöz olarak bakılıp >5 μIU/L saptanan yenidoğanlar çalışmaya alındı. Bu hastalara Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji ünitesinde ekokardiyografi yapıldı (Vivid S60N, General Electric, USA). Hastalar Çocuk Endokrinoloji bilim dallarınca değerlendirildi. Venöz kanda TSH ve serbest T4 düzeyleri kontrol edildi. Tiroid hormon düzeylerine göre tiroid replasman tedavisi başlanıp başlanmayacağına karar verildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğinde doğan normal term yenidoğanlardan mümkün olduğunca ardışık 100 yenidoğan bebek kontrol grubu olarak alındı ve hastaların tümünde ekokardiyografik değerlendirme yapıldı.

**Bulgular:** Toplam 100 hasta TSH yüksekliği nedeniyle değerlendirildi. Bu hastaların ortalama vücut ağırlığı 3192,3±537,8 gr, gestasyon yaşı 38,5±1,2 hafta ve postnatal yaşları 21,9±8,9 gün idi. Kontrol grubuna alınan 100 yenidoğanın ortalama vücut ağırlığı 3136,4±378,8 gr, gestasyon yaşı 38,2±0,9 hafta ve postnatal yaşı 1,9±3,2 gün idi. Doğum ağırlığı ve gestasyon haftası açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda cinsiyet dağılımına bakıldığında 26 (%42,6)

hastanın kız, 35 (%57,3) hastanın erkek olduğu görüldü. Kontrol grubunda 48 (%48) hastanın kız, 52 (%52) hastanın erkek olduğu görüldü. Konjenital Hipotiroidi tanısı alan hastalar ile kontrol grubu karşılatırıldığında cinsiyet yönünden anlamlı bir fark bulunamadı. ($p>0.05$)

Konjenital hipotiroidi tanısı konan hastaların 9'unda (%14.7) en az bir kardiyak patoloji saptandı; altı hastada (%9.9) ASD, iki hastada (%3,2) VSD, bir hastada (%1.6) dilate kardiyomiyopati tespit edildi.

Kontrol grubuna alınan bebeklerin 28'inde (%28) en az bir kardiyak patoloji saptandı. Yirmi hastada (%20) ASD, 6 hastada (%6) VSD, 1 hastada (%1) asimetrik septal hipertrofi ve 1 hastada da (%1) ASD ve VSD birlikte tespit edildi.

**Sonuç**: Çalışma sonuçlarımız da Konjenital Hipotiroidili yenidoğanlarda KKH sıklığının yükseldiği yönündeki bilgiye ters olduğu görülmektedir. Kontrol grubu bebekleri de içeren daha geniş vaka gruplarında konunun araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital hipotiroidi, term yenidoğan, konjenital kalp hastalığı

## ABSTRACT

### Investigation of the Frequency of Concomitant Congenital Heart Diseases in Term Newborns Diagnosed with Congenital Hypothyroidism

**Objectives:** Congenital hypothyroidism is associated with some genetic syndromes and malformations. It has been reported that the most common anomalies are cardiac anomalies. In this thesis, we aimed to investigate the frequency of patent ductus arteriosus and other CHDs by performing echocardiography in term newborns diagnosed with congenital hypothyroidism, to determine the closure time of the duct in those with open ducts, and to compare these findings with newborns of similar postnatal age.

**Methods:** Newborns who were sent to Atatürk University Faculty of Medicine, Pediatric Endocrinology and Neonatal outpatient clinics and Erzurum City Hospital Pediatric Endocrinology polyclinics due to elevated TSH in newborn heel blood screening tests or whose TSH value was found to be >5 μIU/L by venous blood test independently of the heel blood test were included in the study . Echocardiography was performed on these patients in Atatürk University Medical Faculty Pediatric Cardiology unit (Vivid S60N, General Electric, USA). The patients were evaluated by the Pediatric Endocrinology departments. TSH and free T4 levels in venous blood were checked. Depending on the thyroid hormone levels, it was decided whether to start thyroid replacement therapy or not. As much as possible, 100 consecutive newborns from normal term newborns born in Atatürk University Faculty of Medicine Gynecology Clinic were taken as the control group and echocardiographic evaluation was performed in all patients.

**Results:** A total of 100 patients were evaluated for elevated TSH. The mean body weight of these patients was 3192.3±537.8 g, the gestational age was 38.5±1.2 weeks, and their postnatal age was 21.9±8.9 days. The mean body weight of 100 newborns included in the control group was 3136.4±378.8 g, the gestational age was 38.2±0.9 weeks, and the postnatal age was 1.9±3.2 days. There was no significant difference between the two groups in terms of birth weight and week of gestation

(p>0.05). Considering the gender distribution in the patient group, it was seen that 26 (42.6%) patients were female and 35 (57.3%) patients were male. In the control group, 48 (48%) patients were female and 52 (52%) were male. When the patients diagnosed with Congenital Hypothyroidism and the control group were compared, no significant difference was found in terms of gender. (p>0.05)

At least one cardiac pathology was found in 9 (14.7%) patients diagnosed with congenital hypothyroidism ; ASD was detected in six patients (9.9%), VSD in two patients (3.2%), and dilated cardiomyopathy in one patient (1.6%).

At least one cardiac pathology was detected in 28 (28%) babies included in the control group. ASD was detected in 20 patients (20%), VSD in 6 patients (6%), asymmetric septal hypertrophy in 1 patient (1%), and ASD and VSD together in 1 patient (1%).

**Conclusion**: Our study results seem to contradict the information that the frequency of CHD is increased in newborns with Congenital Hypothyroidism. It is thought that the subject should be investigated in larger case groups, including control group infants.

**Keywords:** Congenital hypothyroidism, term newborn, congenital heart disease

# 1. GİRİŞ

Yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize olan klinik tablo konjenital hipotiroidi (KH) olarak adlandırılır (1). Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik problemdir ve konjenital hipotiroidi 1/2500-4000 sıklıkta görülmektedir (2)(1). Konjenital hipotiroidi geçici ya da kalıcı olabilmektedir (3). Konjenital hipotiroidi bazı genetik sendromlarla ve malformasyonlarla ilişkilidir. En sık görülen anomalilerin kardiyak anomaliler olduğu bildirilmiştir. Ardından nörolojik sistem anomalileri, kas iskelet sistem anomalileri, genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem anomalileri gelmektedir (4).

Konjenital kalp hastalıkları da doğuştan anomalilerin en sık olanını oluşturmaktadır. Konjenital kalp defektlerinin büyük ölçüde nedeni bilinmemektedir(5). Genetik ve multifaktöriyel faktörlerin birleşimi ile oluştuğu düşünülmektedir (6)

Bir sistemde konjenital bir bozukluk olması halinde diğer sistemlerde de patoloji bulunma ihtimali artmaktadır. Bunun en tipik örneklerinden biri gastrointestinal anomalilere eşlik eden Konjenital Kalp Hastalıkları (KKH) sıklığının belirgin yüksek oluşudur (7). Konjenital hipotiroidi ile diğer konjenital defektler arasında %15,6 oranında birliktelik olduğu bildirilmiştir (8). Bu defektlerin %5.8 inde kardiak patolojilerin olduğu bildirilmiştir (4). Konjenital kalp hastalığı olanlarda tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansı genetik ve emriyonik olarak daha yüksek saptanmıştır . Konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda izole olarak konjenital kalp hastalıklarının sıklığının arttığına işaret eden çalışma sayısı azdır (9)(10). Ayrıca bir çalışma konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda duktus arteriozusun kapanmasının geciktiğine işaret etmektedir (10). Ancak bu çalışmaların çoğunda vaka sayısı azdır.

Bu tez çalışmasında konjenital hipotiroidi tanısı alan term yenidoğanlara ekokardiyografi yapılarak patent duktus arteriozus ve diğer KKH'larının sıklığının araştırılması, duktusu açık olanlarda duktusun kapanma zamanının belirlenmesi ve bu bulguların benzer postnatal yaştaki yenidoğanlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Konjenital Kalp Hastalıkları

### 2.1.1. Tanım

Konjenital kalp hastalıkları, doğumda ve/veya sonrasında tanımlanan, kardiyovasküler sistemdeki embriogenez esnasında oluşan olan yapısal, fonksiyonel anomalileri içermektedir (11).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Doğuştan kalp hastalıkları doğuştan anomalilerin en sık görülenidir (5). Tüm majör konjenital anomalilerin de %28'ini oluşturur(12). Konjenital kalp hastalıklarının prevelansı 1000 canlı doğumda 8 ile 12 arasında değişmektedir. Ölü doğumlarda (%3-4), abortuslarda (%10-25) ve premature bebeklerde (%2 civarında patent duktus arteriozus hariç) daha yüksektir (13). Konjenital kalp hastalığı olan yenidoğan bebeklerde ilk hafta %40-50'inde tanı konulmaktadır. %50-60'ında birinci aya kadar tanı konulmaktadır (14). Kardiak anomaliler erken neonatal ve antenatal ölümlerin en sık nedenlerindedir (13).

### 2.1.3. Embriyoloji

#### 2.1.3.1. Kalbin Erken Dönem Morfogenezi

İnsan embriyolojisinin üçüncü haftasında damar sistemi oluşur. Damar sistemi oluşmadan önce beslenme difüzyon ile olmaktadır. Öncü kalp hücreleri embriyonun santral aksının her iki yanına uzanan anjiogenetik hücre kümeleridir. Anjiogenetik hücre kümeleri gebeliğin 18. gününde bir çift kardiak tüpü oluşturmaktadır. Yirmi ikinci gününde kardiak tüpler birleşerek primitif kalp tüpünü oluşturmaktadır. Primitif kalp tüpünün kaudal bölgesi atriumları kranial bölgesi ventrikülleri oluşturmaktadır. Kalp tüpünün olduğu bölgeye nöral krestten köken alan premyokardiyal hücreler ve epikardial hücreler ilerler. Gebeliğin 20-22. günleride embriyonik kalp gelişmiş kalbe

benzer şekilde kasılmaya başlar. Primitif kalp tüpünde bulunan sinüs venozus ve atriyum matür kalpte sağ ve sol atriuma denk gelmektedir. Primitif ventrikül; sağ ve sol ventriküle denk gelmektedir. Bulbus kordis aortaya, trunkus arteriyozus pulmoner artere denk gelmektedir. Kalbin dört boşluklu yapısı 4-7 haftalar arasında oluşur (13).

#### 2.1.3.2. Kardiyak Rotasyon

Kardiyak tüp 20-22. günlerde sağ ve ventrale doğru hareket etmeye başlar. Sağ ventrikül, daha sonra aorta ve pulmoner arterin gelişeceği trunkus arteriozus ile birlikte sağa doğru yer değiştirir ve sol ventrikül sinus venosus (gelecekte sağ ve sol atriyum olacak olan yapı) ile birlikte solda kalır. Kardiak rotasyon ile embriyoda ilk rotasyon yapılmış olmaktadır (15).

#### 2.1.3.3. Kardiyak Septasyon

Primordiyal atriyum; 4. haftanın sonundan itibaren septum primum ve septum sekundum oluşumu, değişime uğraması ve birleşmesiyle sağ ve sol atriyumlar olarak bölünür. Septum primum endokardial yastıkçıklara doğru büyüyerek endokardial yastıkçıklar arasında delik oluşturur. Bu yapıya ostium primum denir. Septum primum endokardiyal yastıklarla birleşerek primordiyal AV septumu oluşturur. Septum primum ortasında apopitozis ile delikler oluşur. Bu deliklerin birleşmesiyle de ostium sekundum oluşur. Bu yapı oksijenden zengin kanın sağdan sol atriyuma akışını sağlar. Septum sekundum atriumlar arasında foramen ovaleyi oluşturur. Septum primum endokardial yastıklara tutunarak foramen ovalenin kapağını yapar. Foramen ovale vena kava inferiordan sağ atriuma gelen kanın sol atriuma geçmesini sağlar. Doğumdan sonra foramen ovale sağ atriyum basıncı sol atriyum basıncından daha az olması nedeniyle fonksiyonel olarak kapanmaktadır (15). Primordiyal ventrikül bölünmesi; 3-4. hafta arasında endokardiyumun primitif ventrikül ve bulbus kordise doğru tomurcuklanması ile oluşur. Konotrunkal septum çıkış bölgesi atriyoventriküler yastıklarınkine benzer şekilde kardiyak jelden oluşmaktadır. Füzyona uğrayan kardiyak jel spiral septumu oluşturur. Böylelikle pulmoner arter ön taraftan sağ ventriküle, aorta ise sol ve arkadan sol ventriküle bağlanır. Bu gelişim sırasındaki bozukluklardan dolayı konotrunkal ve aort arkı anomalileri (trunkus arteriyozus,

pulmoner atrezi, Fallot tetralojisi, kesintili arkus aorta, çift çıkışlı sağ ventrikül) oluşur (16).

#### 2.1.3.4. Arkus Aortanın Gelişimi

Aortik kese, dorsal aorta ve arteriyel arklardan ; duktus arteriozus, pulmoner arterlerin proximali oluşmaktadır. Ayrıca baş boyun damarları da bu yapılardan oluşmaktadır. Sağ ve sol birinci aortik ark kalp tüpünün distalden ikiye ayrılmasıyla oluşur ve çift dorsal aorta ile birleşir. Dorsal aorta füzyonu sonucu desenden aortayı oluşturur. Yirmikinci günde birinci ve ikinci arklar geriler. Üçüncü ark, ana ve internal karotid arterlerin ve innominate arter oluşumunda görev alır. Dördüncü sağ aortik ark innominate ve sağ subklaviyan arteri oluşturur. Sol dördüncü aortik ark ise sol karotid arter ve duktus arteriosus arasındaki aortik arkın oluşmasını sağlar. Beşinci ark, dolaşımda büyük yapılar içinde bulunmaz. Altıncı sağ aortik ark proksimal sağ pulmoner arteri oluşumuna katılır. Altıncı sol aortik arktan ise duktus arteriozus meydana gelir. Çift çıkışlı sağ ventrikül, vasküler halka gibi anomaliler aortik ark oluşumu sırasında meydana gelebilmektedir (15)(16).

#### 2.1.3.5. Kardiyak Farklılaşma

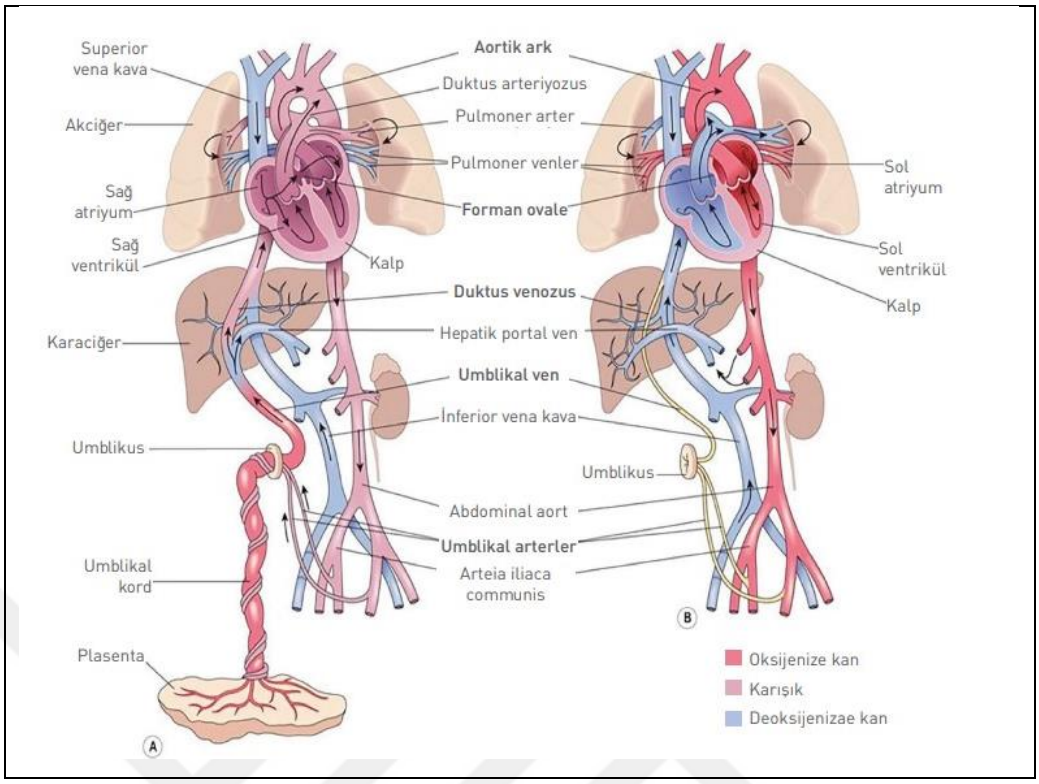
Prekardiyak mezodermal hücreler, kalbe spesifik kontraktil elemanların, düzenleyici proteinlerin, reseptörlerin ve iyon kanallarının katkısı ile matür kardiyak kas hücrelerine farklılaşırlar.

Kontraktil protein myozinin ekpresyonu bilateral kalp primordialarının kaynaşmasından önce, kardiyak gelişimin erken bir evresinde meydana gelir. İndüksiyon olarak bilinen erken mezodermal hücrelerdeki diferansiyasyon, anterior endodermden gelen sinyaller aracılığıyla düzenlenir. Varsayılan çeşitli erken sinyal molekülleri fibroblast büyüme faktörü, aktivin ve insülindir (16).

### 2.1.3.6. Fetal Dolaşım

Fetal dolaşım sistemi plasenta, duktus venosus, foramen ovale, duktus arteriosus aracılığı ile devam ettirilen iki paralel dolaşım ile karakterizedir (17). Plesantadan gelen venöz kan vena umblikalis ile karaciğere gelir. Buradan hepatik venlere, portal vene ve ductus venozus ile vena kava inferiyora gider. Vücudun alt kısımdan gelen venöz dolaşım ile birleşir. Vena kava inferior kanının %40 ı sağ atriumdan foramen ovale ile sol atriuma geçer. Oksijenden zengin bu kan sol atriyumda pulmoner venlerden gelen kan ile birleşip sol ventriküle dökülür. Buradan aortaya pompalanır (18). Asendan aortaya gelen kan beyne ve koroner dolaşımıa iletilir. Sağ atriyum içerisinde vena kava inferiordan gelen daha oksijenize kanın kalan kısmı, vena kava süperiordan gelen deoksijene kan ile birlikte sağ ventriküle ve buradan pulmoner artere geçer. Ancak pulmoner vasküler direncin yüksek olması, pulmoner arterlerdeki konstrüksiyon, sistemik vasküler direncin plasenta nedeniyle düşük olması ve duktusun dilate yapıda olması nedeniyle sağ ventrikül kanının yaklaşık %10 u pulmoner artere gitmekte, kalan %90'ı duktus arteriozus ile desenden aortaya geçmektedir. Her iki eksternal iliak arterden ayrılan iki adet umblikal arter destaüre kanı plasentaya taşır (19).

Fetal dolaşımdan postnatal dolaşıma geçişte ilk spontan solunumun gelişmesi ve umblikal arterin vazokonstrüksiyonu ile plasental kan akışı kesilir. Sistemik vasküler direnç (SVR) yükselir, akciğerlerin genişlemesiyle pulmoner vasküler direnç (PVR) azalır. Duktus arteriozus ters döner ve soldan sağa şant olur (19). Foramen ovalenin fonksiyonel kapanması doğumdan hemen sonra dakikalar saatler içinde gerçekleşir. Ancak soldan sağa akış birkaç gün sürmektedir (20). Foromen ovalenin anotomik kapanması genellikle 3. ayda olmaktadır. Plasental prostaglandin azalması ve endotelin -1 in etkisi duktus arteriozusu daraltır (19). Duktus arteriozus 12-24 saat arasında fizyolojik kapanır. 2-3 hafta içerisinde fonksiyonel ve anotomik olarak 4-8. haftada kapanır(21)(20).




**Şekil 1.** Fetal (A) ve neonatal (B) dolaşımın şematik gösterimi

### 2.1.3. Konjenital Kalp Hastalıkları Sınıflandırılması

Konjenital kalp hastalıkları siyanozun bulunup bulunmamasına göre siyanotik ve siyanotik olmayan şeklinde ikiye ayrılır (22). En sık görülen asiyanotik konjenital kalp hastalıkları; ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, atriyoventriküler kanal defekti, patent duktus arteriyozus, pulmoner stenoz, aort koartasyonudur. Siyanotik konjenital kalp hastalıklarından en sık görüleni Fallot tetralojisi ve büyük arterlerin transpozisyodur (23).

**Siyanotik Kalp Hastalıkları** (24)

1. Büyük arterlerin d-transpozisyonu
2. Fallot tetralojisi (Pulmoner atrezi ve pulmoner kapak yokluğu ile birlikte olanlar dahil)
3. Hipoplastik sağ kalp hastalığı
   a. Triküspit atrezi
   b. İntakt ventriküler septumlu pulmoner atrezi

c. Ebstein anomalisi

4. Hipoplastik sol kalp
   a. Aort atrezisi
   b. Mitral atrezi
5. Tek ventrikül (SV )
6. Çift çıkımlı sağ ventrikül (ÇÇSaV)
7. Trunkus arteriozus
8. Total anormal pulmoner venöz bağlantı
9. Kritik Pulmoner Stenoz
10. Çift çıkışlı sol ventrikül gibi çeşitli yaygın olmayan lezyonlar, bazı olağandışı malpozisyonlar ve büyük arterlerin bazı L-transpozisyonu biçimleri.

**Asiyonotik konjenital Kalp Hastalıkları**

1. Soldan sağa şantlı KKH'ları
   a. Atriyal Septal Defekt (ASD)
   b. Ventriküler Septal Defekt (VSD)
   c. Patent Duktus Arteriozus (PDA)
   d. Atriyoventriküler Septal Defekt (AVSD)
2. Darlıkla birlikte olan KKH'ları
   a. Aort darlığı
   b. Pulmoner darlık
   c. Aort koarktasyonu

### 2.1.4. Etiyoloji

Konjenital kalp defektlerinin büyük ölçüde nedeni bilinmemektedir (5). Genetik ve multifaktöriyel faktörlerin birleşimi ile oluştuğu düşünülmektedir (6).

Vakaların %10'unda tanımlanabilen sebepler gösterilmiştir. Konjenital kalp defektleri %5 civarında kromozomal anomaliler ile ilişkilidir. Trizomi 13 (Patau sendromu) ve trizomi 18 (Edwards sendromu) mutasyonlarının hemen hemen

tamamında konjenital kalp hastalığı görülmektedir. Trizomi 21 (Down sendromu) de %50 oranında, Turner sendromunda %35 oranında konjenital kalp hastalığı görülmektedir (25)(26). Di George sendromu vb. mikrodelesyonlar da konotrunkal defektlerle ilişkili bulunmuştur (27).

Otozomal dominant geçen gen bozuklukları (Apert sendromu, Holt oram sendromu, Noonan sendromu, Marfan sendromu, Myotonik distrofi, Tüberoskleroz vs. hastalıkları vs), otozomal resesif kalıtımlı bir kısım hastalıklar (kistik fibrozis, alkaptonüri, adrenogenital sendromlar, Pompe mukopolisakkoridozu, talasemi majör ve tiroid defektleri vb) ve X e bağlı kalıtılan hastalıklardan bazıları (müsküler distrofiler, inkontinentia pigmentia) konjenital kalp hastalıkları birliktelik göstermektedir (26).

Annenin gebelikte kullandığı talidomid, izoretinoik asit, indometazin, varfarin ve bazı antipileptikler konjenital kalp hastalığına neden olmaktadır (28)(29). Gebelikte geçirilen Rubella, Koksaki B enfeksiyonları konjenital kalp hastalığına neden olmaktadır (30). Annenin diyabet hastalığı, SLE, Fenilketonüri, alkol kullanımı konjenital kalp hastalığı ile ilişkilidir (24).

Ayrıca KKH'ları ekstrakardiyal bir kısım anomalilere normalden daha yüksek sıklıkta eşlik eder. Özellikle gastrointestinal anomalilere eşlik eden KKH sıklığının belirgin yüksek oluşu görülmüştür (7).

### 2.2. Konjenital Hipotiroidi

Tiroid hormon yetersizliği nedeniyle ortaya çıkan bir hastalıktır.

Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik problemdir. Erken tedavi edilmediği takdirde zeka geriliğine yol açmaktadır (1).

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Konjenital hipotiroidi çocukluk çağının en sık görülen endokrin hastalıklarındandır. Her 3000-4000 canlı doğumda bir görülmektedir (2). Ancak iyot eksikliği bölgelerinde 700-800 canlı doğumda bir görülmektedir (31). Kızlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görülmektedir (3).

### 2.2.2. Etiyoloji

Konjenital hipotiroidi geçici ya da kalıcı olabilmektedir. Kalıcı konjenital hipotiroidi %80- 90 oranında tiroid bezinin gelişimsel defektiyle oluşmaktadır (3). Dil altı ektopik tiroid en sık görülen tiroid bezi gelişimsel defektidir (31).

**Tablo 1.** Konjenital hipotiroidi etiyolojisi (31)(32)

<table>
<tr><th>1.Geçici Hipotiroidi</th><th>2. Kalıcı Hipotiroidi</th></tr>
<tr><td>• İatrojenik (iyoda yüksek doz maruz kalma)<br>• Otoimmun (TSH reseptör blokan antikor)<br>• İyot eksikliği<br>• İdiopatik<br>• Dishormonogenez<br>• Prematürite</td><td>A. Kalıcı Primer Hipotiroidi<br>• Disgenezis (agenezi, ektopi, hemiagenez, hipoplazi)<br>• Dishormonogenezis (Tiroglobulin gen defekti<br>• iyodotirozin deiyodinasyon defekti<br>• NA-I transporter gen defekti, defektif peroksidaz aktivitesi<br>• defektif iyodotirozil aktivitesi (TPO, THOX1, THOX2, NADPH Oksidaz)<br>• Pendrin gen defekti<br><br>B. Santral hipotiroidi<br>• TRH eksikliği<br>• TRH direnci<br>• TSH gen mutasyonu<br>• Hipofiz bezi agenezi, hipoplazi veya fonksiyon bozukluğu</td></tr>
<tr><td>C. Periferik Hipotiroidi<br>• Tiroid hormon direnci<br>• Tiroid hormon transport bozukluğu</td><td>D. Sendromik Hipotiroidi<br>• Pendred sendromu<br>• Ektodermal displazi</td></tr>
<tr><td colspan="2">TRH; Tirotropin salgılattırıcı hormon, TSH; Tiroid uyarıcı hormon, TPO; Tiroid peroksidaz</td></tr>
</table>

#### 2.2.2.1. Kalıcı Primer Hipotiroidi

**1. Tiroid disgenezi**

Kalıcı konjenital hipotiroidinin en yaygın nedeni tiroid disgenezilerdir (tablo 1). Tiroid ektopisi tiroid disgenezilerinin %60-70 ini oluşturmaktadır (33). Disgenezilerin %2 sinde genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir (34). PAX 8, FOXE1, TITF 1 genleri tiroid embriyogenezinde ve fonksiyonlarındaki transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır (35). Bu genlerin kontrolünde tiroid bezi tomurcuğu faringeal kökenli zeminde eksprese edilmektedir. Bu mutasyonlar tiroid disgenezisine de içeren akciğer, böbrek, damak ve ön beyni içine alan malformasyonlarla ilişkilidir (3).

**2. Dishormonogenezis**

Kalıcı konjenital hipotiroidilerin %10-15 ini oluşturmaktadır. 30.000 de 1 oranında görülmektedir (36). Hormon sentezi, sekresyonu veya iyot yakalanması aşamalarında defekt mevcuttur. Tiroid peroksidaz aktivasyon bozukluğu en sık görülen dishormonogenezdir (37). Tiroid peroksidaz aktivasyonu ile iyodürün oksidasyonu ve organifikasyonu gerçekleşmektedir (38). Tiroid peroksidaz mutasyonu ile iyot organifikasyonunda defekt meydana gelir (39). Dishormonogenez hem kalıcı hem geçici konjenital hipotiroidiye neden olmaktadır. DUOX2 (Dual oksidaz 2) ve DUOXA2 (Dual oksidaz matürasyon faktör) mutasyonları hidrojen peroksidaz oluşumunu azaltarak dishormonogeneze neden olmaktadır. Heterojen fenotiple kalıtılmaktadır. Bu dishormonogenezin geçici ve kalıcı olmasını açıklamaktadır (40)(41).

Tiroglobulin (TG) genindeki mutasyonlar ve IYD geninin homozigot mutasyonları nedeniyle oluşan iyodotirozin deiyodinaz eksikliği dishormonogeneze neden olmaktadır (42).

### B. Santral hipotiroidizm

Hipotalamik ve hipofizer nedenlere bağlı tiroid fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır (43). Tirotropin salgılattırıcı hormon eksikliği, pitutuer çoklu hormon eksiklikleri ve izole TSH eksikliği nedenleriyle oluşmaktadır. 1/25.000-1/50.000 sıklığında görülür (1). PIT-1 VE PROP 1 mutasyonları kombine hipofizer yetmezliği ile birliktelik göstermektedir (44). Tiroid uyarıcı hormon yanıtının azalması TRH ya bağımlı ise çoklu hipofiz hormon eksikliğini düşündürmektedir (45). İzole TRH yetmezliği TRH gen ve reseptöründe, TSH β subunitinde mutasyona bağlı olmaktadır (46).

### C. Periferik Hipotiroidi

#### Tiroid Hormon Direnci

Tiroid hormon salgılanması yeterlidir. Ancak periferik dokuda tiroid hormon direnci mevcuttur. Otozomal Dominant kalıtılan TR β gen mutasyonu tiroid hormon direncinden sorumludur (31). Konjenital hipotiroidili hastaların %4 ünü oluşturmaktadır (47). Serbest T4 (fT4) düzeyi yüksek olmasına rağmen TSH düzeyi baskılanmamıştır (32).

### D. Sendromik Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi bazı genetik sendromlarla ve malformasyonlarla da ilişkili olabilir. Konjenital hipotiroidide konjenital anomali sıklığı artmaktadır. En sık görülen anomaliler kardiyak anomalilerdir. Ardından nörolojik sistem anomalileri, kas iskelet sistem anomalileri, genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem anomalileri gelmektedir. Konjenital hipotiroidi ile gelişimini nöral krestten köken alan yapılarda; nöral krest hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunun bozulması nedeniyle malformasyonların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (4). Birden fazla organı içeren konjenital malformasyonlar da görülmektedir (48). Pendred sendromu; Pendrin gen mutasyonu (SLC26A4 geni) sonucu meydana gelmektedir. Pendrin klor iyot transportu yapar. İyotun hücre dışına çıkmasında sorumludur. Sensorinöral işitme

kaybı ile seyreder (49). Down sendromunda da konjenital hipotiroidi sıklığı artmıştır (50).

#### 2.2.2.2. Geçici Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi hastalarının %40'ında geçici hipotiroidi görüldüğü bildirilmiştir (51). İyot eksikliği, maternal iyot maruziyeti, fetal antitroid ilaç maruziyeti, maternal bloke edici antikor varlığı, yenidoğan iyot maruziyeti, karaciğer hemanjiomları, DUOX2, DUOXA2 mutasyonları geçici konjenital hipotiroidiye neden olmaktadır (31). Geçici vakaların %69'u perinatal dönemde aşırı iyot yüklenmesine bağlı oluşmaktadır (51). Maternal amiodoran kullanımı iyot maruziyetine neden olmaktadır (52). Hepatik hemanjiomlar tip 3 deiyonidaz miktarını artırarak tüketim hipotiroidizmine neden olmaktadır (53). Prematüre bebeklerde de geçici konjenital hipotiroidi sıklığı artmıştır (54).

### 2.2.3. Konjenital Hipotiroidi Kliniği

Konjenital hipotiroidili olgularda doğumda klinik bulgular yoktur veya siliktir. Bu nedenle doğumda çoğu vaka tanı almaz (55). Yenidoğan döneminde başlayan klinik bulgular; beslenmede zorlanma, beslenirken uykuya dalma, hipotonisite, büyük dil, umblikal herni, kalın sesli ağlama, kuru cilt, soğuk ekstremiteler, uzamış yenidoğan sarılığı, kabızlık, ön veya arka fontanelin geniş olmasıdır (55)(56). 1984-1989 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bölümünde yapılan bir çalışmada konjenital hipotiroidi olgularının %55,4'ü 2 yaşından sonra tanı aldığı, %3.1'i yenidoğan döneminde tanı aldığı belirtilmiştir. En sık başvuru yakınmaları büyüme geriliği, konuşamama, yürüyememedir. Hipotoni, kabızlık, makroglossi saptanan en sık bulgulardır (57). Ayrıca konjenital hipotiroidiye eşlik eden anomaliler en sık kardiak anomaliler ve sendromların olması klinik bulguları genişletmektedir. Pendred sendromunda nörosensörial işitme kaybı görülmektedir. Tiroid transkripsiyon faktörü 2 mutasyonunda dikensi saçlar, yarık damak, koanal atrezi, bifid epiglottis eşlik etmektedir. Tiroid transkripsiyon faktörü 1 mutasyonunda hipotoni, mikrosefali, respiratuar distress sendromu, ataksi görülmektedir (58). Down sendromulu hastalarda

konjenital hipotiroidi açısından daha dikkatli değerlendirme yapmak gereklilidir (59). Tanıda gecikme ile nöromotor gelişim geriliği, boy kısalığı, erken puberte, amenore, makroorşidizm görülebilmektedir (60).

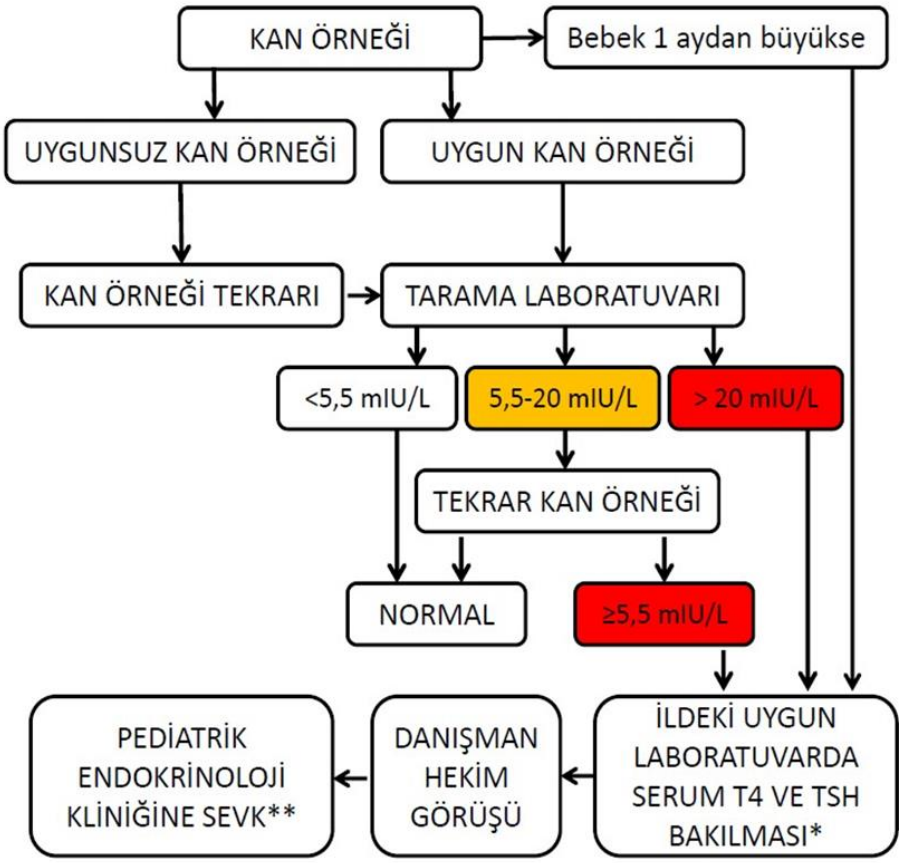
### 2.2.4. Konjenital Hipotiroidi Tanısı

#### Topuk kanı örneği ile yenidoğan tarama testi

Yenidoğan tarama programları kapsamında konjenital hipotrioidi taraması 2006 yılında ülkemizde Fenilketonüri tarama programına katılarak Ulusal Yenidoğan Tarama Programı adını alarak başlamıştır (61). Yenidoğan tarama testleri için kullanılan numune örneği özel filtre kağıdına topuktan alınan kandır. Örnekler doğumun 2 ile 5 gün arasında alınmaktadır (31). Ülkemizde topuk kanında yalnızca TSH ölçümü yapılmaktadır. Buna karşın farklı merkezlerde TSH ölçümünü takiben fT4 ölçümü, TSH ve fT4 birlikte ölçümü veya fT4 ölçümünü takiben TSH ölçümü şeklinde de taramalar yapılmaktadır (62).

Çok düşük doğum ağırlığı olan bebekler, Down sendromlu bebekler, doğuştan kalp hastalığı nedeniyle hastanede takip edilen bebeklerde gecikmiş TSH yanıtı olabilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda taramanın ikinci haftada yapılması önerilir (63). Tarama testlerinde belirlenen cut off değeri programlar arasında farklılık göstermektedir. Bu değerler çoğunlukla 20-25 µIU/L arasındadır. Bu değerler üzerindeki sonuçlar tekrarlanır. İkici kez yüksek gelmesi halinde serum tiroid testleri alınacak birime yönlendirilir. Tarama testinde TSH 50 µIU/l'nin üzerinde bir değer gelirse tekrar almaksızın hasta serum tiroid testi alınması için yönlendirilir (62). Ülkemizdeki tarama testi alt sınır değeri 5.5 µIU/l olarak kabul edilir (şekil 2).

**Konjenital Hipotiroidi Topuk Tarama Testi Şeması**




**Şekil 2.** Konjenital Hipotiroidi Tarama Akış Şeması (64)

### Tiroid fonksiyon testleri

Tiroid uyarıcı hormon, fT4 düzeyleri tanıda kullanılmaktadır. Tarama merkezinden yönlendirilen şüpheli bebeklerin serum fT4 düzeyi yaş sınırının altında ise tiroid replasman tedavisi başlanmaktadır. TSH > 20 µIU/L iken fT4 düzeyi normal olsa dahi tedavi başlanması uygun görülmektedir. Ancak geçici TSH yüksekliği ve iyot eksikliği sıklığı çoğunlukta görülen yerlerde takip edilebilmektedir. Ancak postnatal dördüncü hafta dolmadan kontrol tetkik alınması önerilmektedir. Postnatal üçüncü haftadan itibaren TSH 6-20 µIU/L arasında iken fT4 düzeyi normal ise tedavi başlamadan ek inceleme ile takip edilmesi veya tedavi başlanıp daha sonra kesilmesi planmaktadır. Tedavi başladıktan iki hafta sonra kontrol tetkik alınması önerilmektedir (65).

### Tiroglobulin Düzeyi

Tiroid doku kitlesi miktarını göstermektedir. İyot eksikliği ve dishormonogeneziste tiroglobulin düzeyi artmaktadır (66). Tiroid agenezisinde tiroglobulin düzeyi ölçülemeyecek kadar azalmıştır. Ektopik tiroid bezi varlığında ölçülebilir düzeydedir (67).

### Tiroid Ultrasonografi

Konjenital hipotiroidi tanısında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir (67). Tiroid bezi lokalizasyonu ve boyutunu belirler. Tiroid agenezisini saptamada önemlidir (68). Ektopik tiroidi tanısı koymada duyarlılığı azdır (69).

### Tiroid Sintigrafisi

Konjenital hipotiroidi anotomik tanısı için altın standarttır. Tedavi başladıktan birkaç gün içinde yapılması gerekmektedir(70). Tiroid sintigrafilerinde iyot-123, iyot-131, teknesyum-99m kullanılmaktadır. Tiroid agenezilerinde radyoaktif madde tutulumu yoktur. Tiroid ektopilerinde tiroid lojunda radyoaktif tutulum görülmemektedir. Ektopik doku bölgesinde lokal tutulum görülmektedir. Dishormonegenezde tiroid lojunda tutulum artışı görülebilmektedir (71).

## 2.2.5. Konjenital Hipotiroidi Tedavi ve İzlemi

Konjenital hipotiroidi tedavisinde asıl hedef tedaviye erken başlanıp nörolojik gelişimin normal olarak sağlanmasıdır. Tedavide levotiroksin (L-tiroksin) 10-15µg/kg başlangıç dozunda önerilmektedir. Tedavide T4 düzeyini iki hafta içerisinde, TSH düzeyini bir ay içerisinde normal seviyeye getirmek hedeflenmektedir. Tedavi başladıktan 2-4 hafta sonra kontrol muayene; fT4, TSH düzeyi bakılması önerilmektedir. Takip süresince ilk 6 ayda 1-2 ayda bir, 6 ay-3yaş arasında her 3-4 ayda bir, 3 yaşından sonra 6ay-1yıl arasında kontrol tiroid fonksiyon testleri bakılması önerilmektedir. Eğer doz değişikliği planlanmakta ise iki hafta sonra kontrol önerilmektedir (62). Takipte TSH düzeyinin yaşa göre normal aralıkta, fT4 düzeyinin

yaşa göre normal değer aralığının üst yarısında olması planlanmaktadır (72). Hastalar üç yaşına kadar düzenli tedavi edildikten sonra tedavi kesilip kalıcı ya da geçici konjenital hipotiroidi açısından değerlendirilmektedir. Tedavi kesildikten yaklaşık 1 ay sonra kontrol TSH, fT4 düzeyleri bakılmaktadır. Tetkikler normal değer aralığında görülürse kalıcı hipotiroidi düşünülür. Tiroid uyarıcı hormon düzeyinin arttığı görülürse kalıcı konjenital hipotiroidi düşünülüp tekrar tedavi başlanmalıdır (73).

# 3. MATERYAL VE METOD

Çalışma tanımlayıcı prospektif bir çalışma olarak planladı ve çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (24.06.2021 tarihinde, sayı no:216, toplantı sayısı:5 ve karar no:76 oturumunda onay alındı).

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Yenidoğan poliklinikleri ve Erzurum Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniklerine yenidoğan topuk kanı tarama testlerinde TSH yüksekliği nedeniyle (>20 µIU/mL) gönderilmiş veya topuk kanı testinden bağımsız olarak TSH değeri venöz olarak bakılıp >5 µIU/L saptanan yenidoğanlar çalışmaya alındı. Bu hastalara Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji ünitesinde ekokardiyografi yapıldı (Vivid S60N, General Electric, USA). Hastalar Çocuk Endokrinoloji bilim dallarınca değerlendirildi. Venöz kanda TSH ve serbest T4 düzeyleri kontrol edildi. Tiroid hormon düzeylerine göre tiroid replasman tedavisi başlanıp başlanmayacağına karar verildi (64)(74). Venöz kanda TSH ve fT4 düzeyleri ilgili hastanelerin biyokimya laboratuvarlarında Electro Kemilüminesans İmmunoassay yöntemi ile çalışıldı.

Çocuk endokrinoloji kliniklerinin ikisinde de venöz kanda TSH düzeyi >5 µIU/mL saptanan hastalar aşağıdaki şekilde izlenmektedir. Topuk kanında TSH yüksekliği saptanan tüm hastalarda venöz kandan TSH ve serbest T4 (fT4) düzeyleri bakılır. TSH ve fT4 düzeyleri normal düzeyde çıkarsa hastalar izlemden çıkarılıyor. TSH>20 µIU/mL iken fT4 normal aralıkta olsa bile tedavi başlanmaktadır. TSH 5-20 µIU/mL arasında iken fT4 normal olması halinde 10-15 gün sonra kontrol kan örneği alınır. Tedavi ihtiyacı yeniden değerlendiriliyor. TSH >5 µIU/mL ve fT4 normalin altında ise hastalara L-tiroksin tedavisi başlanmaktadır. Tedavi başlanan hastaların tümünde tirodi agenezisini ayırt etmek için ultrasonografisi çekilir. Tiroid bezi görülemez ise sintigrafi çekilerek agenezi, ektopik tiroid dokusu ayırt edilmeye çalışılır. Her iki klinikte de dishormonogenezis yönünden inceleme yapılamadığından tiroid dokusu görüntülense de TSH ve fT4 düzeyleri anormal olan hastalara 2-3 yıl süre ile L-tiroksin tedavisi verilmektedir. Süre sonunda tedavi kesilip, 15-21 gün sonra yapılan kontrolde fonksiyon bozukluğunun kalıcı olup olmadığına karar verilmektedir.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğinde doğan normal term yenidoğanlardan mümkün olduğunca ardışık 100 yenidoğan bebek kontrol grubu olarak alındı ve hastaların tümünde fizik muayeneyi takiben ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Bu hastaların topuk kanı sonuçları takip edildi ve normal olup olmadıkları kontrol edildi.

Ekokardiyografik değerlendirmede Vivid S60 ekokardiyografi cihazı ve 6S sektör prob kullanıldı (General Electric, USA). Konjenital kalp hastalıklarının tanımlanmasında önerilen ekokardiyografik yöntemler kullanıldı. İnteratriyal septumda en az 4 mm açıklık üzerinden sınırlanmayan soldan sağa şant varlığında ASD varlığına hükmedildi.

Patent duktus arteriozus saptanan hastalara ilk muayeneden 3-4 hafta sonra kontrol ekokardiyografik inceleme için gün verildi ve kontrol incelemeleri yapıldı.

Belirlenen kardiyak patolojilerin izlemi Çocuk Kardiyoloji BD tarafından sürdürüldü.

Prematüre bebekler çalışma dışı bırakıldı. Dismorfik bulguları olan hastalar ve kromozom bozukluğu saptanan hastalar klinik muayene ile değerlendirilip çalışma dışı bırakıldı.

**İstatistiksel Değerlendirme**

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Versiyon 20) istatistik paket programına girildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler ile (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) araştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmada, normal dağılım gösteren parametreler için parametrik (Wilcoxon, ANOVA), normal dağılım göstermeyen değişkenler için nonparametrik testler (Mann-Whitney U Testi, Kruskal-Wallis) kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubuna alınan vakaların cinsiyet sıklıkları Chi-square testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sağlık yenidoğanlar ve topuk kanında TSH düzeyi yüksek çıkıp kontrol değerlendirmelerde KH tanısı alamayan hastalar topluca

kontrol grubu olarak alınarak iki grup arasında KKH sıklığı Chi- square testi ile yapıldı. Bütün analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

# 4. BULGULAR

Toplam 100 hasta topuk kanında saptanan TSH yüksekliği nedeniyle değerlendirildi. Bu hastaların ortalama vücut ağırlığı 3192,3±537,8 gr, gestasyon yaşı 38,5±1,2 hafta ve postnatal yaşları 21,9±8,9 gün idi.

Kontrol grubuna alınmış olan hastaların topuk kanı sonuçlarında bozukluk olup olmadığı takip edildi. Bu hastalarının birinde TSH yüksek (130 µIU/mL) olarak çıktı ve hastaya konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi başlandı. Bu hasta kontrol grubundan çıkarılarak hasta grubuna alındı. Yerine bir başka term yenidoğan kontrol grubuna dâhil edilerek değerlendirildi. Kontrol grubuna alınan 100 yenidoğanın ortalama vücut ağırlığı 3136,4±378,8 gr, gestasyon yaşı 38,2±0,9 hafta ve postnatal yaşı 1,9±3,2 gün idi. Doğum ağırlığı ve gestasyon haftası açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

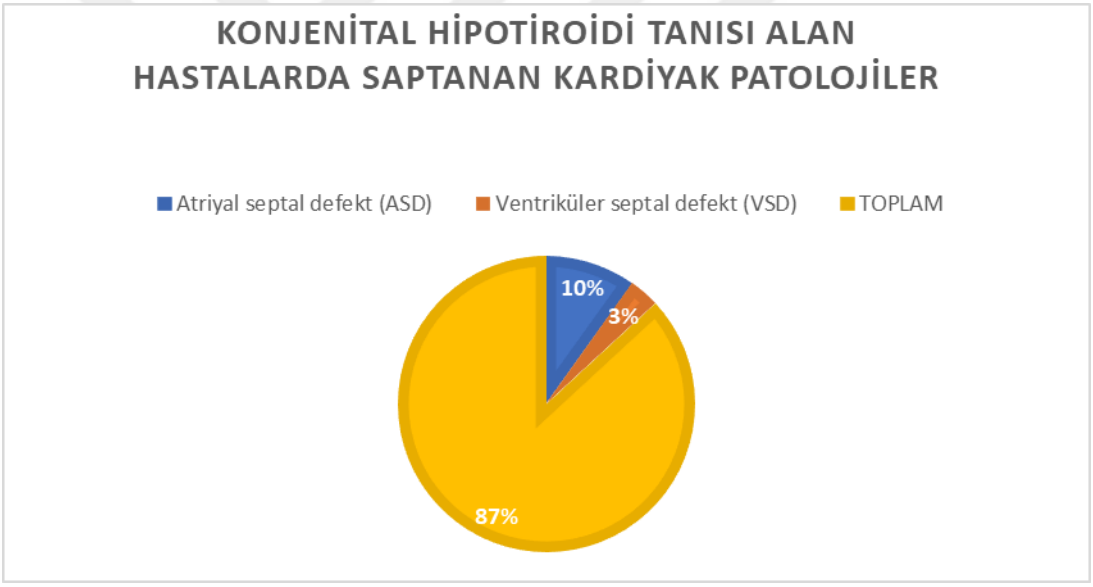
TSH yüksekliği olan hastaların 61'sine (%61) konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi başlandı, 39'una (%39) ise tedavi başlanmadı.

Hasta grubunda cinsiyet dağılımına bakıldığında 26 (%42,6) hastanın kız, 35 (%57,3) hastanın erkek olduğu görüldü. Kontrol grubunda 48 (%48) hastanın kız, 52 (%52) hastanın erkek olduğu görüldü. Konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında cinsiyet yönünden anlamlı bir fark bulunamadı. ($p>0.05$)

Konjenital hipotiroidi tanısı konan hastaların 9'unda (%14.7) en az bir kardiyak patoloji saptandı; altı hastada (%9.9) ASD, iki hastada (%3,2) VSD, bir hastada (%1.6) dilate kardiyomiyopati tespit edildi.

**Tablo 2.** Konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalarda saptanan kardiyak patolojiler

| Konjenital kalp hastalıkları | Konjenital hipotiroidi (n=61) |
|---|---|
| | **n (%)** |
| Atriyal septal defekt | 6 (9.9) |
| Ventriküler septal defekt | 2 (3.2) |
| Diğer | |
| Dilate kardiyomiyopati | 1 (1,6) |
| Toplam | 9 (14,7) |

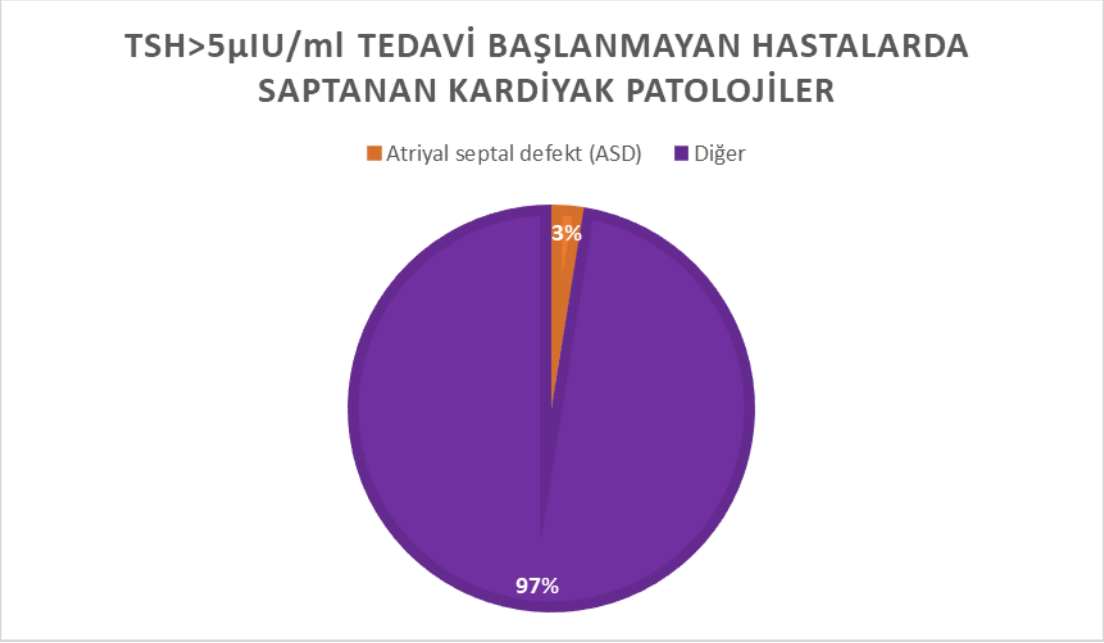



**Şekil 3.** Konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalarda saptanan kardiyak patolojiler

TSH >5 µIU/mL olup tedavi başlanmayan 39 hastanın sadece birinde (%2,6) ASD saptandı.

**Tablo 3.** TSH>5µIU/mL olup tedavi başlanmayan hastalarda saptanan kardiyak patolojiler

| **Konjenital kalp hastalıkları** | **TSH>5 Tedavi başlanmayan (n=39)** |
|---|---|
| | n (%) |
| Atriyal septal defekt | 1 (2,6) |
| **Toplam** | 1 (2,6) |

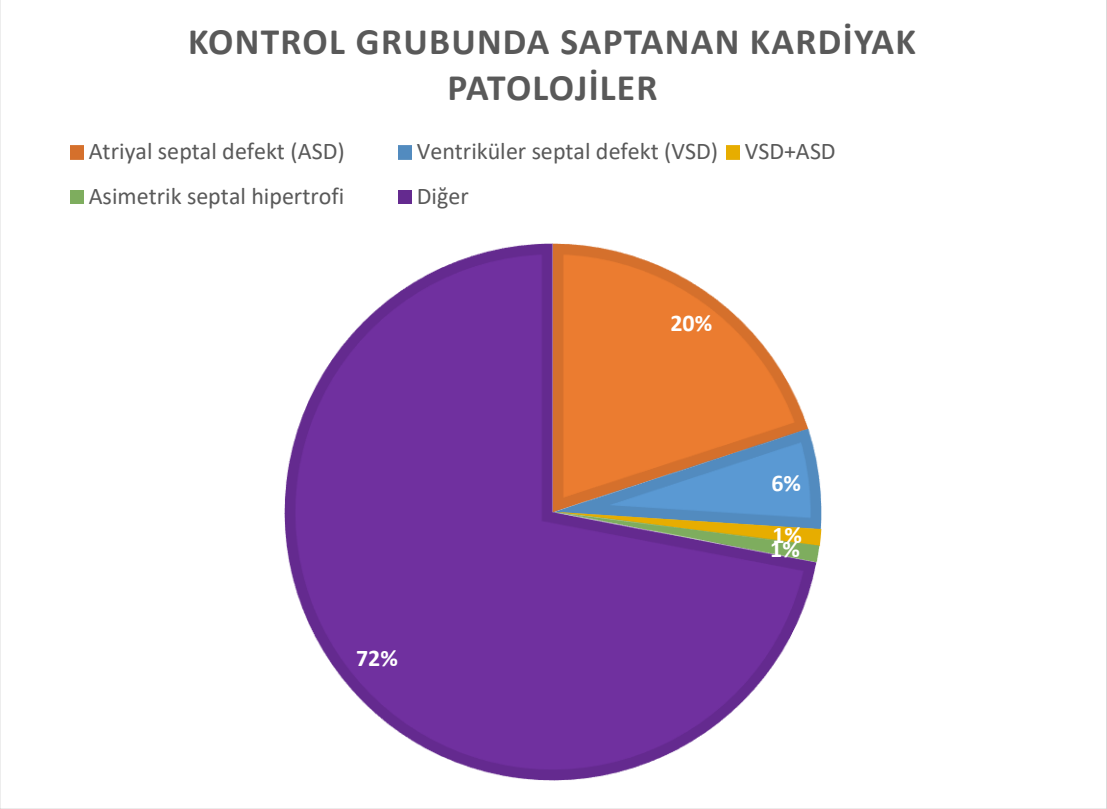



**Şekil 4.** TSH>5µIU/mL tedavi başlanmayan hastalarda saptanan kardiyak patolojiler

Kontrol grubuna alınan bebeklerin 28'inde (%27,7) en az bir kardiyak patoloji saptandı. Yirmi hastada (%20) ASD, altı hastada (%6) VSD, bir hastada (%1) asimetrik septal hipertrofi ve bir hastada da (%1) ASD ve VSD birlikte tespit edildi.

**Tablo 4.** Kontrol grubunda saptanan kardiyak patolojiler

| **Konjenital kalp hastalıkları** | **Kontrol Grubu (n=100)** |
|---|---|
| | **n (%)** |
| Atriyal septal defekt (ASD) | 20 (20) |
| Ventriküler septal defekt (VSD) | 6 (6) |
| VSD+ASD | 1 (1) |
| **Diğer** | |
| Asimetrik septal hipertrofi | 1 (1) |
| **Toplam** | 28 (28) |




**Şekil 5.** Kontrol grubunda saptanan kardiyak patolojiler

Kontrol grubu olarak değerlendirilen 100 bebek ile birlikte topuk kanında TSH yüksek bulunun ancak KH düşünülmeyen 39 bebek birleştirilerek oluşturulan yeni kontrol grubunda toplam 29 hastada (%20) KKH olduğu belirlendi (Tablo 3 ve 4). Hasta ve yeni kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında KKH sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (chi-squrae=0,856, p=0,355).

# 5. TARTIŞMA

Konjenital kalp hastalıkları, doğumda ve/veya sonrasında tanımlanan, kardiyovasküler sistemdeki embriogenez esnasında oluşan yapısal, fonksiyonel anomalileri içermektedir (11). Doğuştan anomalilerin en sık olanını oluşturmaktadır. Konjenital kalp hastalıklarının prevelansı 1000 canlı doğumda 8 ile 12 arasında değişmektedir(13). Konjenital kalp hastalıkları siyanozun bulunup bulunmamasına göre siyanotik ve siyanotik olmayan şeklinde ikiye ayrılır. En sık görülen asiyanotik konjenital kalp hastalıkları; ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, atriyoventriküler kanal defekti, patent duktus arteriyozus, pulmoner stenoz, aort koartasyonudur. Siyanotik konjenital kalp hastalıklarından en sık görüleni Fallot tetralojisi ve büyük arterlerin transpozisyonudur (23)(22). Konjenital kalp defektlerinin büyük ölçüde nedeni bilinmemektedir. Genetik yatkınlık bilinmektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin birleşimi ile oluştuğu düşünülmektedir. Hastaların sadece %10 kadarında tanımlanabilir bir sebep ortaya konulabilir. Bunlar içinde kromozom bozuklukları, tek gen mutasyonları, hamilelikte fetüsün maruz kaldığı ilaçlar, enfeksiyonlar ve maddeler sayılabilir (25)(26)(29)(30). Canlı doğan kabaca her yüz çocuktan biri KKH'lı doğarken, annede KKH varlığında bu oran % 12-15 olarak bildirilmektedir. Ayrıca ailede KKH'lı bir veya daha fazla çocuk varlığında sonraki çocuklarda KKH sıklığı belirgin bir şekilde artmaktadır (75)(76). Bu bulgu genetik faktörlerin etkisine işaret etmektedir.

Konjenital hipotiroidi; tiroid hormon yetersizliği nedeniyle ortaya çıkan bir hastalıktır.

Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik problemdir. Erken tedavi edilmediği takdirde zeka geriliğine yol açmaktadır (1). Konjenital hipotiroidi çocukluk çağının en sık görülen endokrin hastalıklarındandır. Her 3000-4000 canlı doğumda bir görülmektedir (2). Konjenital hipotiroidi geçici ya da kalıcı olabilmektedir. Kalıcı konjenital hipotiroidi %80- 90 oranında tiroid bezinin gelişimsel defektiyle oluşmaktadır (3). Konjenital hipotiroidi bazı genetik sendromlarla ve malformasyonlarla da ilişkili olabilir. Down sendromlu hastalarda KH sıklığının arttığı bilinmektedir (77).

Konjenital hipotiroidili hastalarda ekstratiroidal konjenital anomali (ETM) sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (8). En sık görülen anomaliler kardiyak anomalilerdir. Ardından nörolojik sistem anomalileri, kas iskelet sistem anomalileri, genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem anomalileri gelmektedir (4). Birden fazla organı içeren konjenital malformasyonlar da bildirilmiştir (48).

Yüksek doğum kusurları sıklığı, ortak genlerin veya intrauterin faktörlerin, tiroid de dâhil olmak üzere çoklu organ farklılaşmasındaki olası rolünü düşündürür. Aslında, tiroidogenezde yer alan genlerdeki kusurların da kardiyak anomalilere neden olabileceğini gösteren bazı kanıtlar da vardır (78)(79).

KH ve ETM arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak önceki çalışmalar, genetik bir bileşenin erken morfogenezi engelleyebileceğini ve çeşitli organ ve sistemlerde düzensizliğe neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (80)(81). KH ile ilişkili çok çeşitli doğumsal defektler, muhtemelen organogenezin karmaşık doğasından ve embriyogenezde tiroid hormonlarının oynadığı kritik rolden kaynaklanmaktadır. Migrasyon ve hücre farklılaşma kusurlarının KH+ETM hastalarında birkaç organda ortak olup olmadığı veya tiroid hormonlarının eksikliğinin embriyogenezi bozup bozmadığı henüz bilinmemektedir. Konu ile ilgili daha fazla araştırma gereklidir (82).

Konu ile ilgili olarak yapılmış olan çalışmaların önemli bir kısmında kalp dışında ekstratiroidal anomalileri olan hastalar, kromozom bozukluğu olan hastalar ve dismorfik bulguları olan hastalar da çalışmaya dâhil edilmiştir (4)(83). Az sayıda çalışmada izole KH olan hastalarda KKH sıklığı araştırılmıştır (83)(82). Oysa dismorfik hastalar, kromozom bozuklukları ve tek gen mutasyonu olan hastalarda birden fazla sistemde konjenital anomalinin birlikte görülme ihtimali artmaktadır (7)(82) Örneğin KKH'ları ekstrakardiyak bir kısım anomalilere normalden daha yüksek sıklıkta eşlik eder. Özellikle gastrointestinal anomalilere eşlik eden KKH sıklığının belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür (7). Bu nedenle konjenital hiptiroidi dışında bariz bir ekstrakardiyak anomali, dismorfik bulgu, sendromik tanımlama veya kromozom bozukluğu olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Böylece görünürde sadece konjenital hipotiroidisi olan hastalarda konjenital kalp hastalığı sıklığı araştırılmaya çalışıldı.

Çalışmaların bir kısmında yenidoğan dışı zamanlarda tanı almış olan hastalar ve prematüreler de çalışmalara dâhil edilmiştir (83)(84). Oysa bir kısım KKH'larının zaman içinde spontan düzelebildiği bilinmektedir. Bu, sonuçları etkileyebilecek bir faktördür. Bu nedenle çalışmamıza yalnızca yenidoğan bebekler dâhil edilmiştir. Ayrıca yaşamın ilk günlerinde ekokardiyografide saptanan PDA'nın doğal seyrini tamamlamasına imkân vermek için gereken hastalar birinci ayın sonunda tekrar kontrol edilmiştir.

Çalışmaların önemli bir kısmında anomaliler klinik muayene ile değerlendirilmiştir (8). Yeni doğan döneminde en ciddi KKH'ler bile önemli klinik ve radyolojik bulgu vermeyebilir. Bu dikkate alındığından KKH'larının gerçek sıklığının ancak ekokardiyografi yapılarak saptanabileceği bildirilmektedir.

Özellikle bir kısım çalışmalarda KH'li hastalarda saptanan KKH sıklığı normal popülasyon verileri ile karşılaştırılmıştır. Bu hastalarda rutin ekokardiyografik inceleme yapılmadığı dikkate alındığında gruplar arasında değerlendirme yapılmasının zorlaşacağı kesindir.

Çalışmamızda görünürde izole KH'li olduğu düşünülen hastalar, yenidoğan döneminde, ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve yine yenidoğan döneminde ekokardiyografi ile değerlendirilen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Böylece nispeten homojen hasta ve kontrol gruplarında sıklık karşılaştırılması mümkün olmuştur.

Doğuştan kalp hastalığı olan hastalarda, embriyonik ve genetik birliktelik nedeniyle tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansının daha yüksek olacağı iddia edilmiştir (85)(86). Bu nedenle KKH'lı çocuklarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesini öneren bir çalışma mevcuttur (87). Bu alan çalışmamızın dışında tutulmuştur.

Yapılan çalışmalarda KH'li hastalarda KKH sıklığı %5,5-%30 arasında bildirilmektedir (4)(83)(9). Görülen KKH'lerinin sıklıkları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Ancak genel olarak septal defektlerin ve pulmoner stenozun daha sık görüldüğü vurgulanmaktadır (83)(4). Bu çalışmaların çoğunluğu kalp dışı sistemlere ait anomalileri de kapsadığından çalışmamızla karşılaştırma için uygun görülmemektedir.

Az sayıda çalışmada izole KH'li olgular ayrı olarak değerlendirilmiştir(82)(83). Mazahir ve Khadora (83) çalışmasında 163 KH'li hastanın 100'ü izole iken 63'ünde ETM saptanmıştır. Bunların 16'sı yalnızca KKH olan bebeklerdir. Dolayısıyla diğer sistem anomalisi olan bebekler çıkarıldığında 116 KH'li bebeğin 16'sında (%13.7) KKH saptanmıştır. En sık PDA, ASD ve pulmoner stenoz (10/16) saptanmıştır. Birden fazla sistemde anomalisi olan hastaların ise (n=43) 9'unda (%20,9) KKH saptanmıştır.

Monroy-Santoyo ve arkadaşlarının çalışmasında (88). KH'li hastanın 160 izole iken 21 hastada ilave olarak yalnız KKH saptanmıştır. En sık tanı alan KKH'leri PDA ve ASD'dir. Dolayısı ile diğer sistemlerde anomalisi olan hastalar çıkarıldığında 181 hastanın 21'inde (%11,6) yalnızca eşlik eden KKH saptanmıştır. Birden fazla sistemde anomalisi olan hastaların ise (n=7) 5'inde (%71.4) eşlik eden KKH saptanmıştır.

Çalışmamızda kardiyak patolojiler dışında anomalisi olmayan KH'li hastalarda eşlik eden KKH sıklığı %13.1 olarak saptanmıştır. Bu oran diğer iki çalışmanın sonuçları ile uyumludur ve genel popülasyonlar için bildirilen rakamlardan yüksektir. Çalışmamızda kontrol grubuna alınan hastalarda (n=139) KKH sıklığı ise %20 olarak bulunmuştur ve KH'li hastalardan daha yüksektir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgu tamamen yenidoğan döneminde klinik olarak saptanmayan ancak ekokardiyografi ile saptanabilen patolojilerden kaynaklanmaktadır ve her iki grupta saptanmış olan KHH'ler hemodinamik olarak önemli olmayan KKH'larıdır. Dolayısı ile literatürde bildirilen yüksek KKH sıklığı metodolojik bir sorundan kaynaklanıyor olabilir. Kontrol grubu hastalarına da ekokardiyografi yapılmadan bu sorun aydınlatılamayacaktır.

Sabri ve arkadaşlarının (89) (2006) çalışmasında KH tanısı alan 96 yenidoğanla birlikte 59 kontrol yenidoğan ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve patent foramen ovale dışındaki KKH sıklığı benzer bulunmuştur. Prematüreler ve Down sendromlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ancak diğer sistemlerde anomalileri olanların ekarte edilip edilmediği belirtilmemiştir. Bu nedenle çalışmamız ile karşılaştırmak uygun olmayacaktır. Ancak literatürde kontrol vakaların da ekokardiyografi ile değerlendirildiği tek çalışma budur ve iki grup arasında KKH sıklığının benzer bulunmuş olması çalışmalarda kontrol vakalara da ekokardiyografi yapılması gerektiği tezimizi desteklemektedir.

Bir başka konu hipotiroidi ile PDA arasındaki ilişkidir. Nakagawa (84) üç prematüre bebekte geçici hipotiroidizm ile ilişkili PDA'nın gecikmiş kapanmasını bildirmiş ve persistan PDA'sı olan prematür bebeklerde cerrahi kararı alınmadan önce tiroid fonksiyonlarının kontrol edilerek gerektiğinde düzeltilmesi gerektiğini savunmuştur. Çalışmamıza prematüre bebekler dâhil edilmediğinden bu çalışma ile karşılaştırma yapma olanağı yoktur.

Guarnieri ve arkadaşları (10) 2008 yılında miadında doğan KH'li iki bebekte persistan PDA'nın L-tiroksin tedavisine başlandıktan sonra kapandığını gözlemlemişler ve term bebeklerde PDA'nın hipotiroidizm belirtisi olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda hasta grubunda hiç PDA saptanmazken, kontrol grubuna alınan hastalarda yaşamın ilk günlerinde ekokardiyografide saptanan tüm PDA'lar ilk bir ayda kapandılar. Dolayısı ile çalışma verilerimiz bu alanda sonuç üretmek için uygun değildir.

KH'li hastalarda KH etyolojisi ile eşlik eden anomaliler arasında ilişki araştırılmış olmakla birlikte sonuçlar çelişkilidir. Tiroid patolojisi ile ilave defekt arasında ilişki olmadığını bildiren çalışma olmakla birlikte, tiroid agenezisi ile eşlik eden anomaliler arasında önemli ilişki bildiren çalışma veya tiroid disgenezisi ile ilişki bildiren çalışma da mevcuttur (4)(8). Çalışmamızda hipotirodi etyolojisi geniş oranda aydınlatılamadığından bu alanda bir değerlendirme yapılamadı.

Literatürde hipotiroidinin kalıcı veya geçici olması durumu ile ETM varlığı arasında ilişki olabileceği tezi ile yapılmış olan bir çalışmada böyle bir ilişki saptanamamıştır (4). Çalışmamızda hastalar yeterli süre izlenemediğinden bu konuda yorum yapma imkânı yoktur.

Bir vakamızda dilate kardiyomiyopati saptanmış olup, bu önceki çalışmalarda hiç bildirilmemiştir. Hipotiroidili olgularda dilate kardiyomiyopati gelişebileceği bilinmektedir (90). Yenidoğan bir bebekte dilate KMP saptanması halinde diğer sebeplere ek olarak hipotiroidinin de araştırılması gerektiğini düşünüyoruz. Çünkü kardiyak patoloji tiroid hormon replasmanı ile hızla düzelmektedir.

## 6. ÇALIŞMADAKİ KISITLILIKLAR

1. Çalışmamızda vaka sayısının azlığı en önemli kısıtlamadır.
2. Ayrıca tedavi başlanan hastalar 2-3 yıl izlendikten sonra kalıcı hipotiroidi olup olmadıkları incelenememiştir. Uzun süreli takiplerle kalıcı hipotiroidisi olan hastaların tekrar değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Çalışmaya kalp dışı görünür anomalileri olan hastalar alınmadı. Ancak özellikle vertebral ve renal anomalilerin belirti vermeyebileceği bilinmektedir. Bu tip anomalileri saptamak için özel incelemeler yapılmamıştır. Çalışmaya alınan bir kısım KH vakalarının aslında izole vakalar olmayabileceği gerçeği sonuçları etkilemiş olabilir. Bu konu hastaların detaylı incelemelerinin yapıldığı yeni çalışmalar ile aydınlatılabilir.

**Sonuç olarak:**

Çalışma sonuçlarımız görünürde izole KH'i olan bebeklerde eşlik eden KKH sıklığının normal yenidoğanlardan daha yüksek olmadığına işaret etmektedir. Dolayısı ile KH tanılı yenidoğan hastalar eşlik eden KKH dışında başka anomalilerin de olması halinde rutin ekokardiyografik inceleme ile değerlendirilmeli, aksi halde klinik belirti ve bulgulara göre davranılmalıdır. Vaka sayısının azlığı nedeniyle bu bulgular daha geniş hasta gruplarında incelenmelidir.

# 7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1) Çalışmamıza alınan TSH>5µIU/mL olan 100 hastanın 61'ine konjenital hipotiroidi tanısı kondu.
2) Kontrol grubuna alınan bir hastanın takibinde konjenital hipotiroidi tanısı konup kontrol grubundan çıkarıldı.
3) Doğum ağırlığı ve gestasyon haftası açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05)
4) Konjenital Hipotiroidi tanısı alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında postnatal yaş, gestasyon haftası ve cinsiyet yönünden anlamlı bir fark bulunamadı. (p>0,05)
5) Konjenital hipotiroidi tanısı konan hastaların 9'unda (%14.7) en az bir kardiyak patoloji saptandı; altı hastada (%9.9) ASD, iki hastada (%3,2) VSD, bir hastada (%1.6) dilate kardiyomiyopati tespit edildi. PDA tespit edilmedi.
6) Konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalarda konjenital kalp hastalığı sıklığının normal popülasyondaki yenidoğan bebeklere göre artmadığı görüldü.
7) Çalışmadaki en önemli kısıtlama vaka sayısının azlığıdır.

## KAYNAKLAR


1. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):2959–67.
2. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? Arch Dis Child . 2011;96(4):374–9.
3. Trueba SS, Augé J, Mattei G, Etchevers H, Martinovic J, Czernichow P, et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. J Clin Endocrinol Metab . 2005;90(1):455–62.
4. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). J Clin Endocrinol Metab. 2002 ;87(2):557–62.
5. Zomer AC, Bouma BJ, M Mulder BJ, van der Bom T, Carla Zomer A, Zwinderman AH, et al. The changing epidemiology of congenital heart disease. Nat Publ Gr . 2011;50.
6. Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. Int J Cardiol. 1999 ;68(2):151–6.
7. Olgun H, Karacan M, Caner I, Oral A, Ceviz N. Congenital cardiac malformations in neonates with apparently isolated gastrointestinal malformations. Pediatr Int. 2009;51(2):260–2.
8. Kreisner E, Neto EG, Gross JL. High Prevalence of Extrathyroid Malformations in a Cohort of Brazilian Patients with Permanent Primary Congenital Hypothyroidism. Thyroid.2005;15(2):165–9.
9. Reddy PA, Rajagopal G, Harinarayan C V., Vanaja V, Rajasekhar D, Suresh V, et al. High Prevalence of Associated Birth Defects in Congenital Hypothyroidism. Int J Pediatr Endocrinol. 2010; 2010:1–5.
10. Guarnieri GF, Laforgia N, Mautone A, Balducci G. Delayed closure of the ductus arteriosus in term newborns with congenital hypothyroidism: Effect of L-

thyroxine therapy. Pediatr Cardiol . 2008 Jan 18;29(1):183–4.

11. Goldmuntz E. The Epıdemıology And Genetıcs Of Congenıtal Heart Dısease. Clin Perinatol. 2001 Mar 1;28(1):1–10.
12. Van Der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2011 Nov 15;58(21):2241–7.
13. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. United States of America: Saunders; 2004: 1499-554.
14. Hoffman JIE. Congenital heart disease: incidence and inheritance. Pediatr Clin North Am . 1990;37(1):25–43.
15. Sadler T. Digestive System. Langman's Medical embryology 14th. 2018: p179-222 -
16. Keith L. Moore, T.V.N.. Persaud et al. Klinik yönleriyle insan embriyolojisi 2th. 2009:p285-335
17. Thornburg K, Louey S. Uteroplacental circulation and fetal vascular function and development. Curr Vasc Pharmacol . 2013 ;11(5):748–57.
18. Rudolph AM. The changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. Circulation . 1970;41(2):343–59.
19. Tan CMJ, Lewandowski AJ. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. Fetal Diagn Ther . 2020;47(5):373–86.
20. Rios DR, Bhattacharya S, Levy PT, McNamara PJ. Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. Front Pediatr .2018 Mar 15;6.
21. Ungerleider GD, Williams DA, Ungerleider RM. Patent Ductus Arteriosus. Crit Hear Dis Infants Child. 2017 Jun 15;536–43.
22. Nouri S. Congenital heart defects: cyanotic and acyanotic. Pediatr Ann. 1997;26(2):92–8.
23. Saenz RB, Beebe DK, Triplett LC. Caring for infants with congenital heart disease and their families. Am Fam Physician. 1999 Apr 1;59(7):1857-68.

24. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol . 2002 Jun 19;39(12):1890–900.
25. Lin AE, Garver KL. Genetic counseling for congenital heart defects. J Pediatr. 1988;113(6):1105–9.
26. Nora JJ, Nora AH. The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart diseases. Circulation. 1978;57(2):205–13.
27. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. J Am Coll Cardiol. 1998 Aug ;32(2):492–8.
28. Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PKA, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. Circulation . 2009 Jul;120(4):295–301.
29. Hou JW. Fetal warfarin syndrome. Chang Gung Med J. 2004 Sep;27(9):691–5.
30. Overall JC. Intrauterine virus infections and congenital heart disease. Am Heart J. 1972;84(6):823–33.
31. Rastogi M V., LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(1).
32. Ataş A, Çakmak A, Karazeybek H. Konjenital hipotiroidizm. 2007;
33. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. J Pediatr. 1983 May;102(5):653-4.
34. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J. Nineteen Years of National Screening for Congenital Hypothyroidism: Familial Cases with Thyroid Dysgenesis Suggest the Involvement of Genetic Factors. J Clin Endocrinol Metab . 2001 May 1;86(5):2009–14.
35. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. Endocr Rev. 2004 Oct;25(5):722–46.
36. LaFranchi, Stephen, et al. "Clinical features and detection of congenital hypothyroidism." *UpToDate. Waltham, MA: UpToDate* (2009).
37. Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzisnik C, et al. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dyshormonogenesis. Eur J Endocrinol. 2007 May;156(5):511–9.
38. Spitzweg C, Morris JC. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to NIS mutations. Mol Cell Endocrinol. 2010 Jun 30;322(1–2):56–63.

39. Bakker B, Bikker H, Vulsma T, De Randamie JSE, Wiedijk BM, De Vijlder JJM. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(10):3708–12.
40. Osé J, Oreno CM, Arlies M, Empers JEK, Aul Van ASP, Rotsenburg T, et al. Inactivating Mutations in the Gene for Thyroid Oxidase 2 (THOX2) and Congenital Hypothyroidism.. 2002 Jul 11;347(2):95–102.
41. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, et al. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(2):605–10.
42. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Lèger A, et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. N Engl J Med. 2008 Apr 24;358(17):1811–8.
43. De Zegher F, Pernasetti F, Vanhole C, Devlieger H, Van den Berghe G, Martial JA. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit-1 deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(11):3127–30.
44. Pfäffle RW, Blankenstein O, Wüller S, Kentrup H. Combined pituitary hormone deficiency: role of Pit-1 and Prop-1. Acta Paediatr Suppl. 1999 Dec;88(433):33-41
45. Van Tijn DA, De Vijlder JJM, Vulsma T. Role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test in diagnosis of congenital central hypothyroidism in infants. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(2):410–9.
46. Vuissoz J-M, Deladoëy J, Buyukgebiz A, Cemeroglu P, Gex G, Gallati S, et al. New autosomal recessive mutation of the TSH-beta subunit gene causing central isolated hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Sep;86(9):4468–71.
47. Cangul H, Morgan N V., Forman JR, Saglam H, Aycan Z, Yakut T, et al. Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital nongoitrous hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) .2010 Nov;73(5):671–7.
48. Reddy PA, Rajagopal G, Harinarayan C V., Vanaja V, Rajasekhar D, Suresh V, et al. High prevalence of associated birth defects in congenital hypothyroidism. Int J Pediatr Endocrinol. 2010;2010:1–5.

49. Ladsous M, Vlaeminck-Guillem V, Dumur V, Vincent C, Dubrulle F, Dhaenens CM, et al. Analysis of the thyroid phenotype in 42 patients with Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of the vestibular aqueduct. Thyroid. 2014 Apr 1;24(4):639–48.
50. Temoçin A, Ulucan H, Ünüvar T, Soylu S, Türkmen M. Translokasyon tipi down sendromlu bir olguda konjenital hipotiroidizm. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2005; 6(2):35-38
51. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Apr;62(4):444–8.
52. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. J Endocrinol Invest. 2001;24(2):116–30.
53. Çetinkaya S, Kendirci HN, Ağladioğlu SY, Baş VN, Özdemir S, Bozkurt C, Aycan Z. Hypothyroidism due to hepatic hemangioendothelioma: a case report. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2010;2(3):126-30.
54. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2006 Jun;117(6):2290–303.
55. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;289(6453):1171–5.
56. LaFranchi SH. Hypothyroidism. Pediatr Clin North Am. 1979;26(1):33–51.
57. Tarim OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. Turk J Pediatr . 1992;34(4):197–202.
58. Al-Jurayyan NAM, Al-Herbish AS, El-Desouki MI, Al-Nuaim AA, Abo-Bakr AM, Al-Husain MA. Congenital anomalies in infants with congenital hypothyroidism: is it a coincidental or an associated finding? Hum Hered. 1997;47(1):33–7.
59. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population Study of Congenital Hypothyroidism and Associated Birth Defects, Atlanta, 1979-1992.

Am J Med Genet. 1997;71:29–32.

60. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. J Pediatr Endocrinol Metab . 2005;18(5):453–61.
61. İçke S, Çenç RA, Topuk kanı örneği ile yapılan ulusal yenidoğan tarama testleri ve önemi. J Pediatr Res 2017;4(4):186-90
62. American Academy of Pediatrics; Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association; Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2006 Jun;117(6):2290-303.
63. Cortez AB, Lin B, May JA. Targeted Secondary Screening for Congenital Hypothyroidism in High-Risk Neonates: A 9 Year Review in a Large California Health Care System. Int J neonatal Screen. 2021 Dec 1;7(4).
64. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP). 2023: 04-26
65. Özön A, Tekin N, Şıklar Z, Gülcan H, Kara C, Taştekin A. Gebelikte tiroid hastalıklarının neonatal etkileri ve TSH yüksekliği olan bebeğe yaklaşım: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşı raporu. 2018; Türk Pediatri Arşivi, 53(Supplement: 1), S209-S223.
66. Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Serum Tg--a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Aug;86(8):3599–603.
67. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. Am J Dis Child. 1988;142(2):214–6.
68. Chaudhary V, Bano S. Thyroid ultrasound. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(2):219.
69. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism

caused by thyroid dysgenesis. J Clin Endocrinol Metab . 2003 Nov [;88(11):5145–9.

70. Vliet GV. Thyroid Disorders in Infancy. In: Lifshitz F, editor. Pediatric Endocrinology. New York Basel: Marcel Dekker; 2003. p. 347-58.
71. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2004 Dec;114(6).
72. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Feb;99(2):363–84. A
73. Eugster EA, LeMay D, Zerin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr. 2004;144(5):643–7.
74. Bauer AJ, Wassner AJ. Thyroid hormone therapy in congenital hypothyroidism and pediatric hypothyroidism. Endocrine. 2019 Oct 1;66(1):51–62.
75. Rose V, Gold RJM, Lindsay G, Allen M. A possible increase in the incidence of congenital heart defects among the offspring of affected parents. J Am Coll Cardiol. 1985;6(2):376–82.
76. Galvis MMO, Bhakta RT, Tarmahomed A, Mendez MD. Cyanotic Heart Disease. Berman's Pediatr Decis Mak. 2022 Jun 27;537–41.
77. Oakley GA, Muir T, Ray M, Girdwood RWA, Kennedy R, Donaldson MDC. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. J Pediatr. 1998;132(4):726–30.
78. Macchia PE, De Felice M, Di Lauro R. Molecular genetics of congenital hypothyroidism. Curr Opin Genet Dev. 1999;9(3):289–94.
79. Macchia PE. Recent advances in understanding the molecular basis of primary congenital hypothyroidism. Mol Med Today. 2000 Jan 1;6(1):36–42.
80. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased Prevalence of Renal and Urinary Tract Anomalies in Children with Congenital Hypothyroidism. J Pediatr. 2009 Feb 1;154(2):263–6.
81. Ramos HE, Nesi-França S, Maciel RMB. [New aspects of genetics and molecular

mechanisms on thyroid morphogenesis for the understanding of thyroid dysgenesia]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008 Dec;52(9):1403–15.

82. Monroy-Santoyo S, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Greenawalt-RodrÍguez S, Chacón-Rey J, Calzada-León R, et al. Higher incidence of thyroid agenesis in Mexican newborns with congenital hypothyroidism associated with birth defects. Early Hum Dev. 2012 Jan 1;88(1):61–4.
83. Mazahir FA, Khadora MM. A retrospective analysis of congenital anomalies in congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020 Sep 25;33(9):1147-1153.
84. Nakagawa T. Delayed closure of ductus arteriosus in premature infants with transient hypothyroidism. Lancet. 1993 Mar 27;341(8848):839.
85. Mihçi E, Akçurin G, Eren E, Kardelen F, Akçurin S, Keser I, et al. Evaluation of congenital heart diseases and thyroid abnormalities in children with Down syndrome. Anadolu Kardiyol Derg 2010;10(5):440–5.
86. ; Stazione Zoologica A, Dohrn C (A R. Rapıd Communıcatıon Missense Mutation İn The Transcription Factor Nkx2-5: A Novel Molecular Event İn The Pathogenesis Of Thyroid Dysgenesis. 2006;80145.
87. Lerner RK, Gruber N, Pollak U. Congenital Heart Disease and Thyroid Dysfunction: Combination, Association, and Implication. 2019 Sep 9;10(5):604–15.
88. Monroy-Santoyo S, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Greenawalt-RodrÍguez S, Chacón-Rey J, Calzada-León R, et al. Higher incidence of thyroid agenesis in Mexican newborns with congenital hypothyroidism associated with birth defects. Early Hum Dev. 2012 Jan;88(1):61–4.
89. Sabri MR, Shahriari H, Hashemipour M. Congenital cardiac malformations in congenital hypothyroid patients in Isfahan. J Res Med Sci. 2006;11(4).
90. Köse H, Çil E. Çocuklarda Dilate Kardiyomiyopati. J Curr Pediatr. 2005 Sep 1;3(2):70–3.

# EKLER

## EK-1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HASTA LİSTESİ

| NO | ADI SOYADI | DOSYA NO |
|---|---|---|
| 1 | Y. İ. | 1*****8 |
| 2 | N. T. | 1*****1 |
| 3 | E. D. | 1*****6 |
| 4 | M. D. | 1*****6 |
| 5 | İ. A. | 1*****7 |
| 6 | Ö. A. | 1*****2 |
| 7 | M. Ç. | 1*****3 |
| 8 | A. Ö. | 1*****7 |
| 9 | M. Y. | 1*****8 |
| 10 | E. K. | 1*****1 |
| 11 | Z. T. | 1*****8 |
| 12 | Ö. A. | 1*****5 |
| 13 | L. T. | 1*****6 |
| 14 | Y.Ü. | 1*****5 |
| 15 | E. G. | 1*****1 |
| 16 | E. A. K. | 1*****1 |
| 17 | M. A. K. | 1*****2 |
| 18 | F. Ç. | 1*****5 |
| 19 | Y. İ. B. | 1*****2 |
| 20 | M. M. K. | 1*****6 |
| 21 | E. A. | 1*****9 |
| 22 | A. E. | 1*****9 |
| 23 | B. K. | ? |
| 24 | A. C. | 1*****8 |
| 25 | H. Ç. | 1*****1 |
| 26 | S. A. | 1*****8 |
| 27 | E. D. | 1*****4 |
| 28 | A. H. B. | 1*****9 |
| 29 | E. Ş. | 1*****9 |
| 30 | N. Y. | 1*****4 |
| 31 | M. E. K. | 1*****0 |

| | | |
|---|---|---|
| 32 | K. T. | 1*****8 |
| 33 | S. Ç. | 1*****9 |
| 34 | Z. A. | 1*****6 |
| 35 | D. B. Ç. | 1*****6 |
| 36 | E. A. A. | 1*****0 |
| 37 | A. E. | 1*****8 |
| 38 | İ. K. D. | 1*****7 |
| 39 | M. A. | 1*****7 |
| 40 | M. V. | 1*****3 |
| 41 | E. A. G. | 1*****1 |
| 42 | A. S. E. | 1*****3 |
| 43 | M. İ. P. | 1*****1 |
| 44 | U. A. Ç. | 1*****8 |
| 45 | Ö. A. S. | 1*****0 |
| 46 | A. N. Y. | 1*****3 |
| 47 | Y. S. K. | 1*****7 |
| 48 | B. M. Ş. | 1*****9 |
| 49 | M. G. K. | 1******7 |
| 50 | A. Ö. | 1*****4 |
| 51 | E. Ö. | 1******9 |
| 52 | A. S. D. | 1*****4 |
| 53 | A. D. G. | 1*****1 |
| 54 | A. K. | 1*****2 |
| 55 | A. T. | 1*****7 |
| 56 | I. A. K. | 1*****2 |
| 57 | H. A. V. | 1*****7 |
| 58 | M. A. A. | 1******4 |
| 59 | M. R. Ç. | 1*****6 |
| 60 | Y. İ. Ö. | 1*****8 |
| 61 | Y. C. | 1*****9 |
| 62 | Y. K. | 1*****6 |
| 63 | A. L. P. | 1*****0 |
| 64 | M. B. T. | 1*****5 |
| 65 | Ö. E. | 1*****6 |
| 66 | O. K. A. | 1*****4 |
| 67 | Y. E. L. | 1*****6 |
| 68 | Y. S. K. | 1*****9 |

| | | |
|---|---|---|
| 69 | F. Y. | 1*****2 |
| 70 | E. Y. Y. | 1*****4 |
| 71 | Y. Y. | 1*****7 |
| 72 | C. L. | 1*****7 |
| 73 | Y. Y. | 1*****7 |
| 74 | A. H. T. | 1*****7 |
| 75 | A. K. | 1*****8 |
| 76 | B. A. | 1*****1 |
| 77 | V. U. | 1*****1 |
| 78 | Ç. K. | 1*****1 |
| 79 | Y .E. Y. | 1*****8 |
| 80 | M. H. T. | 1*****5 |
| 81 | E. G. | 1*****2 |
| 82 | İ. A. | 1*****4 |
| 83 | R. E. A. | 1*****3 |
| 84 | Ö. E. | 1*****6 |
| 85 | M. M. A. | 1*****7 |
| 86 | A. A. A. | 1*****1 |
| 87 | M. S. K. | 1*****8 |
| 88 | H. S. | 1*****2 |
| 89 | A. T. | 1*****6 |
| 90 | O. A. D. | 1*****5 |
| 91 | E. E. A. | 1*****8 |
| 92 | A. E. T. | 1*****2 |
| 93 | Y. M..B. | 1*****2 |
| 94 | Y. K. | 1*****9 |
| 95 | Ö. A. Ö. | 1*****0 |
| 96 | Ç. A. K. | 1*****2 |
| 97 | Ö. A. D. | 1*****2 |
| 98 | Ö. A. P. | 1*****7 |
| 99 | M. A. | 1*****0 |
| 100 | E. N. A. | 1******8 |

## EK-2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN KONTROL GRUBU LİSTESİ

| NO | ADI SOYADI | DOSYA NO |
|---|---|---|
| 1 | M. F. T. | 1*****2 |
| 2 | L. A. A. | 1*****4 |
| 3 | E. B. C. | 1*****6 |
| 4 | Ö.Y. | 1*****7 |
| 5 | E. E. S. | 1*****4 |
| 6 | A. A. Ş. | 1*****3 |
| 7 | Z. Ö. Ö. | 1*****5 |
| 8 | A. A. Ç. | 1*****3 |
| 9 | A. A. A. | 1*****2 |
| 10 | K. T. | 1*****5 |
| 11 | E. A. | 1*****2 |
| 12 | E.Ç. | 1*****5 |
| 13 | H. K.A. | 1*****8 |
| 14 | M. A. | 1*****8 |
| 15 | P. E. G. | 1*****0 |
| 16 | R. T. | 1*****8 |
| 17 | M. Ç. S. | 1*****2 |
| 18 | M. K. | 1*****8 |
| 19 | B. A. | 1*****1 |
| 20 | A. K. | 1*****4 |
| 21 | K. Ü. | 1*****2 |
| 22 | B.S. | 1*****2 |
| 23 | A. S. | 1*****7 |
| 24 | A. E. K. | 1*****2 |
| 25 | A. G. | 1*****6 |
| 26 | E. A. B. | 1*****4 |
| 27 | A. K. | 1*****1 |
| 28 | B. B. | 1*****3 |
| 29 | B. Ç. | 1*****6 |
| 30 | G. Ç. Ç. | 1*****5 |
| 31 | E. E. K. | 1*****8 |
| 32 | N. E. | 1*****8 |
| 33 | Y. A. K. | 1*****4 |
| 34 | Ö. A. A. | 1*****6 |
| 35 | Y. K. K. | 1*****3 |
| 36 | B. P. | 1*****0 |
| 37 | F. H. Ç. | 1*****3 |
| 38 | M.E. K. | 1*****0 |
| 39 | A. E. | 1*****6 |
| 40 | B. A. | 1*****9 |
| 41 | B. A. | 1*****0 |

| | | |
|---|---|---|
| 42 | B. Ö. | 1*****0 |
| 43 | A. G. T. | 1*****8 |
| 44 | E. S. T. | 1******6 |
| 45 | E. T. | 1*****5 |
| 46 | B. B. | 1*****1 |
| 47 | H. S. B. | 1*****4 |
| 48 | Ö. F. S. | 1*****9 |
| 49 | A. T. | 1*****1 |
| 50 | A. D. | 1*****0 |
| 51 | A. Z. A. | 1*****6 |
| 52 | Z. U. C. | 1*****8 |
| 53 | G. E. B. | 1*****1 |
| 54 | Z. E. | 1*****3 |
| 55 | B. G. | 1*****2 |
| 56 | A. E. D. | 1*****8 |
| 57 | E. T. | 1*****5 |
| 58 | B. Y. | 1*****6 |
| 59 | B. A. | 1*****9 |
| 60 | C. A. K. | 1******3 |
| 61 | K. İ. | 1*****8 |
| 62 | B. Ç. | 1*****7 |
| 63 | İ. G. B. | 1*****1 |
| 64 | B. Ç. | 1*****6 |
| 65 | B. S. | 1*****7 |
| 66 | B. B. | 1*****8 |
| 67 | B. Ç. | 1*****1 |
| 68 | D. Ç. | 1*****7 |
| 69 | M. M. A. | 1******9 |
| 70 | Y. E. Ö. | 1******9 |
| 71 | M. H. P. | 1******6 |
| 72 | B. K. | 1*****6 |
| 73 | E. A. P. | 1*****9 |
| 74 | A. B. | 1*****6 |
| 75 | E. S. | 1*****1 |
| 76 | Ö. A. Ç. | 1*****4 |
| 77 | M. Ç. Ç. | 1******3 |
| 78 | K. A. | 1*****8 |
| 79 | A. A. | 1*****0 |
| 80 | Y. I. | 1******5 |
| 81 | M. A. E. | 1*****3 |
| 82 | A. Ç. | 1*****1 |
| 83 | A. REİS | 1*****6 |
| 84 | L. G. | 1*****1 |
| 85 | M. B. | 1*****0 |

| | | |
|---|---|---|
| 86 | Y. K. | 1*****1 |
| 87 | B. F. H. | 1*****5 |
| 88 | U. Ü. | 1******2 |
| 89 | B. M. | 1*****1 |
| 90 | T. B. G. K. | 1*****2 |
| 91 | Ö. B. A. M. | 1*****2 |
| 92 | Z. A. A. | 1*****4 |
| 93 | Ö. A. O. | 1*****5 |
| 94 | Y.A. T. | 1*****6 |
| 95 | B. A. | 1*****5 |
| 96 | B. S. | 1*****8 |
| 97 | B. B. | 1*****9 |
| 98 | A. D. G. | 1*****3 |
| 99 | E. A. K. | 1*****2 |
| 100 | Ç. A. Ç. | 1******7 |